

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de facoemulsificación de catarata más
trabeculotomía *ab interno* (*Kahook Dual Blade*) vs
facoemulsificación de catarata para el control de la presión
intraocular**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Néstor Ventura Abreu

DIRECTORES

José María Martínez de la Casa

Julián García Feijoo

Laura Morales Fernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de facoemulsificación de
catarata más trabeculotomía *ab interno* (*Kahook
Dual Blade*) vs facoemulsificación de catarata
para el control de la presión intraocular**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Néstor Ventura Abreu

Directores

José María Martínez de la Casa

Julián García Feijoo

Laura Morales Fernández

Madrid, 2020



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

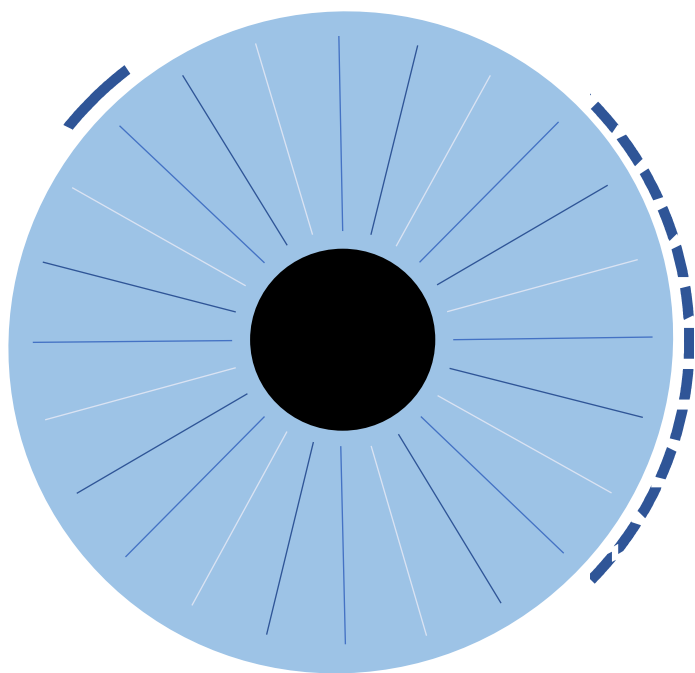
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Tesis doctoral

**ESTUDIO COMPARATIVO DE FACOEMULSIFICACIÓN DE CATARATA MÁS
TRABECULOTOMÍA *AB INTERNO (KAHOOK DUAL BLADE)* VS
FACOEMULSIFICACIÓN DE CATARATA PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN
INTRAOCULAR**



Néstor Ventura Abreu
Madrid 2020

Directores

José M^a Martínez de la Casa

Julián García Feijoo

Laura Morales Fernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión
Departamento de Inmunología, Oftalmología y
Otorrinolaringología

Comparative study of combined phacoemulsification *plus*
ab interno trabeculotomy with *Kahook Dual Blade* vs
phacoemulsification alone to control intraocular pressure

Estudio comparativo de facoemulsificación de
catarata más trabeculotomía ab interno (*Kahook*
***Dual Blade*) vs facoemulsificación de catarata**
para el control de la presión intraocular

TESIS DOCTORAL INTERNACIONAL

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por
Néstor Ventura Abreu

Directores:
José María Martínez de la Casa
Julián García Feijoo

Codirectora:
Laura Morales Fernández

Madrid, 2020

*In preparing for battle I have always found that plans are useless, but planning is
indispensable*

Dwight D. Eisenhower

May your choices reflect your hopes, not your fears

Nelson Mandela

A mi padre
A mi madre
A mi hermana

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

El proceso de escribir una tesis doctoral es largo y “roba” horas. No solo a uno mismo, sino también a los que te rodean. De ahí el dedicar unas líneas de agradecimiento.

A mis padres y a mi hermana. Tengo la enorme suerte de contar con ellos, y que hayan sido un estímulo suficientemente potente como para llevar a cabo este proyecto. Son los ejemplos de superación que más admiro, y las personas a las que más quiero. Porque estamos lejos, pero todo esfuerzo tendrá su recompensa.

A Julián García Feijoo. Por ser mi “padre” en la Oftalmología, por toda la orientación que me has brindado ya no solo en la Tesis, sino también durante la residencia.

A José María Martínez de la Casa. Por todo lo demás de este proyecto. Porque, nuevamente, “a la tercera va la vencida”.

A Laura Morales, Carmen Martín y en general a todo el departamento de Glaucoma y a la Oftalmología del Hospital Clínico. Y a Gema, Rubén y Ainhoa, por todo el apoyo logístico y moral en los momentos de caos.

A mis “familias oftalmológicas” de Madrid y Barcelona, por acompañarme y “sufrirme” en la recta final. A Marta y a Marc, porque vuestro enfoque me ha ayudado enormemente.

A Sol, Gabi, Alberto y Claudia, porque el camino empezó con vosotros. A mis residentes pequeños y a mis mayores, en especial a FJ, Carlos, Bárbara, Fran, Marina, Javi y José.

A Rafa y a mi “hermano” Víctor, por el tiempo que no he estado presente.

A APEC y a todos los becarios, adscritos y adjuntos del departamento de Glaucoma. Fueron mi familia allí, y gracias a ellos, el proyecto ganó aún más valor.

A José David Machado. Doctor, investigador y amigo, por decirme una de las frases que me ha guiado en la vida.

Y por supuesto a él, donde quiera que esté

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	13
ÍNDICE	17
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	23
LISTA DE ABREVIATURAS.....	31
RESUMEN/SUMMARY	37
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	59
ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS.....	65
INTRODUCCIÓN.....	69
I. EL GLAUCOMA.....	71
I. Definición de glaucoma.....	71
II. Clasificación del glaucoma.....	71
III. Epidemiología del glaucoma.....	74
IV. Factores de riesgo del glaucoma.....	76
II. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.....	85
I. Formación y composición del humor acuoso.....	85
II. Regulación de la formación del humor acuoso.....	87
III. Drenaje del humor acuoso.....	88
III. FISIOPATOLOGÍA DE LA VÍA CONVENCIONAL.....	94
I. La malla trabecular y el glaucoma.....	94
II. Comportamiento del flujo.....	96
IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA.....	98
I. Cirugía convencional del glaucoma.....	98
II. Cirugías “MIGS”.....	104
III. Cirugías “MPEGS”.....	113
IV. Cirugías microincisionales.....	115
V. CIRUGÍA DE LA CATARATA Y GLAUCOMA.....	120
I. Descenso de la PIO.....	120
VI. ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA.....	126
I. El endotelio.....	126
II. El endotelio y cirugía de cataratas.....	129
III. El endotelio y el glaucoma.....	130
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	135
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	139
I. HIPÓTESIS.....	141
II. OBJETIVOS.....	141
I. Objetivos principales.....	141
II. Objetivos secundarios.....	142
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	143
I. MÉTODO	145
I. Diseño del estudio.....	145
II. Selección de la muestra.....	145
III. Calendario de visitas.....	148
IV. Historia clínica y exploración oftalmológica.....	148
II. MATERIAL.....	157
I. El Kahook Dual Blade.....	157
III. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	158
I. Preparación preoperatoria.....	158
II. Facoemulsificación.....	158

III. Trabeculotomía	159
IV. Tratamiento postoperatorio	161
V. Medicación hipotensora	161
IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	162
I. Variables	162
II. Test estadísticos	163
III. Realización del informe – memoria investigadora.....	164
RESULTADOS.....	167
I. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	169
I. Características generales	169
II. Comparación entre ambos grupos.....	170
III. Pérdidas de seguimiento y datos no recogidos	172
II. CIRUGÍA.....	172
III. VARIABLES DE EFICACIA	173
I. Presión intraocular.....	173
II. Fármacos hipotensores	178
IV. VARIABLES DE SEGURIDAD	181
I. Agudeza visual	181
II. Recuento celular endotelial.....	182
III. Queratometría	184
V. DATOS DE PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA.....	185
I. Análisis estructural del nervio óptico	185
II. Análisis de la perimetría.....	186
VI. ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO	190
I. Éxito quirúrgico	190
II. Éxito absoluto.....	190
III. Éxito relativo	191
IV. Factores predictores de éxito.....	192
VII. FRACASO DEL PROCEDIMIENTO.....	194
VIII. EVENTOS ADVERSOS.....	196
I. Incidencias perioperatorias.....	196
II. Incidencias postoperatorias	197
DISCUSIÓN	201
I. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	203
I. Datos demográficos	203
II. Características basales.....	203
III. Abandono del estudio	206
II. RESULTADOS QUIRÚRGICOS	207
I. Presión intraocular.....	207
II. Fármacos hipotensores	211
III. Agudeza visual	213
IV. Seguridad.....	214
V. Progresión glaucomatosa.....	218
VI. Éxito del procedimiento	220
VII. Fracaso del procedimiento.....	222
III. COMPLICACIONES Y RE-INTERVENCIONES.....	223
IV. COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS TRABECULARES	227
V. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	228
REPERCUSIÓN Y APORTACIONES ORIGINALES DEL ESTUDIO.....	233
CONCLUSIONES	237
I. CONCLUSIONES.....	239
II. CONCLUSIONS.....	241
ANEXOS	243

ANEXO I.....	245
ANEXO II.....	247
ANEXO III.....	249
ANEXO IV.....	253
BIBLIOGRAFÍA	255

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla I. Clasificación del glaucoma en función de la apertura del ángulo camerular.

Tabla II. Clasificación del glaucoma según los mecanismos de obstrucción de salida del humor acuoso.

Tabla III. Complicaciones de la trabeculectomía en el postoperatorio inmediato y tardío.

Tabla IV. Detalle del calendario de visitas.

Tabla V. Variables recogidas en el estudio.

Tabla VI. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla VII. Características preoperatorias de los grupos del estudio.

Tabla VIII. Valores de la PIO a lo largo del seguimiento para todas las intervenciones.

Tabla IX. Valor medio, número de sujetos y grado de significación estadística para cada grupo.

Tabla X. Reducción (en mm Hg) y porcentaje de reducción de la PIO.

Tabla XI. Reducción de la presión en cada para punto del seguimiento, comparando cirugía combinada frente a cirugía de cataratas.

Tabla XII. Variables preoperatorias y su posible efecto en la diferencia de presión en la visita de los 12 meses.

Tabla XIII. Nº de colirios hipotensores en todas las visitas en ambos grupos.

Tabla XIV. Reducción del número de fármacos en cada punto del seguimiento, comparando cirugía combinada frente a cirugía de cataratas.

Tabla XV. Descripción de la AV a lo largo del seguimiento, separado por el tipo de cirugía realizada.

Tabla XVI. Datos del RCE a lo largo de los 12 meses del seguimiento.

Tabla XVII. Descripción de la queratometría a lo largo del seguimiento.

Tabla XVIII. Descripción de la queratometría a lo largo del seguimiento, según el lado intervenido.

Tabla XIX. Comparación del grosor global de RNFL, determinado por OCT.

Tabla XX. Número y % de casos con o sin pérdidas superiores a 1 $\mu\text{m}/\text{año}$, tanto en operados de cirugía de cataratas como operados de cirugía combinada.

Tabla XXI. Proporción de casos con daño desde leve a avanzado en cada grupo en el momento basal y a los 12 meses.

Tabla XXII. Defecto medio y diferencia respecto al campo visual basal a lo largo del seguimiento.

Tabla XXIII. Variables preoperatorias, OR y nivel de significación estadística para lograr un descenso > 20%.

FIGURAS

- Figura I. Distribución de la PIO en población normal y glaucomatosa.
- Figura II. Variación de la PIO a lo largo del día en sujetos sanos, tomada con el sujeto sentado (puntos negros) y en decúbito (puntos blancos).
- Figura III. Dispositivo de “arado trabecular”, diseñado por el Dr. Domínguez.
- Figura IV. iStent de primera y segunda generación.
- Figura V. Implante Hydrus.
- Figura VI. Trabectome, diseño y esquema de funcionamiento.
- Figura VII. Esquema de la implantación del dispositivo XEN.
- Figura VIII. Esquema de implantación del Preserflo Microshunt.
- Figura IX. Función de pérdida por unidad de longitud a lo largo de la vida.
- Figura X. Proyector para medición de agudeza visual.
- Figura XI. Lámpara de hendidura.
- Figura XII. Tonómetro de aplanamiento manual, modelo Perkins.
- Figura XIII. Tomografía de coherencia óptica
- Figura XIV. Microscopio especular para el recuento endotelial.
- Figura XV. Topógrafo.
- Figura XVI. Biómetros empleados. A. Lenstar® 900. B. IOLMaster® 700.
- Figura XVII. Ilustración adaptada, detalles de la punta del dispositivo KDB.
- Figura XVIII. Detalles de la trabeculotomía (A) y el aspecto final (B).
- Figura XIX. Diagrama de flujo para ensayos clínicos (guías CONSORT)
- Figura XX. Modelos de lentes intraoculares empleadas en la cirugía.
- Figura XXI. Valores medios, mínimos y máximos de la PIO a lo largo del seguimiento.
- Figura XXII. Evolución de la PIO en ambos grupos. La barra vertical representa la desviación estándar.
- Figura XXIII. Diagrama de dispersión mostrando las variaciones de la PIO comparando los valores preoperatorios y a los 12 meses.
- Figura XXIV. Evolución del número de colirios durante el seguimiento.
- Figura XXV. Empleo de medicación hipotensora a lo largo del seguimiento.
- Figura XXVI. Media \pm DE de la AV a lo largo del seguimiento.
- Figura XXVII. Evolución del recuento endotelial a lo largo del seguimiento.

Figura XXVIII. Cambios en el grosor del nervio, en función de la cirugía.

Figura XXIX. Proporción de ojos con daño desde leve a avanzado, en el momento preoperatorio.

Figura XXX. Proporción de casos con daño desde leve a moderado, a los 12 meses.

Figura XXXI. Proporción de casos que lograron el descenso superior o inferior al 20% para cada grupo de tratamiento.

Figura XXXII. Proporción de las intervenciones que presentaron éxito absoluto o no para cada grupo de tratamiento.

Figura XXXIII. Proporción de intervenciones con éxito relativo o no para cada grupo de tratamiento.

Figura XXXIV. Representación de las variables preoperatorias y el OR para lograr un descenso $\geq 20\%$.

Figura XXXV. Regresión lineal, correlación entre la amplitud de la trabeculotomía realizada (en grados) y el descenso tensional logrado a los 12 meses (en mm Hg), respecto a la PIO preoperatoria.

Figura XXXVI. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, teniendo en cuenta la definición de éxito en cada uno de los grupos.

Figura XXXVII. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, en función de la reintroducción de fármacos en cada grupo.

Figura XXXVIII. OCT de segmento anterior de dos intervenciones del grupo de tratamiento.

Figura XXXIX. Edema macular al mes de la cirugía combinada.

Figura XL. Edema macular al mes de la inyección intravítrea de Ozurdex®.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AV = agudeza visual
CCE = apertura de los canales colectores
CFNO = capa de fibras nerviosas del nervio óptico
dB = decibelio
DE = desviación estándar
DM = diabetes mellitus
DMAE = degeneración macular asociada a la edad
ECC = espesor corneal central
ELT = trabeculostomía con láser excímer
ENP = epitelio no pigmentado
EP = epitelio pigmentado
EPNP = esclerectomía profunda no perforante
GAG = glicosaminoglicanos
GPAA = glaucoma primario de ángulo abierto
GPAC = glaucoma primario de ángulo cerrado
HA = humor acuoso
HTA = hipertensión arterial
HTO = hipertensión ocular
KDB = Kahook Dual Blade
MD = defecto medio
MIGS = cirugías de glaucoma mínimamente invasivas
MMC = mitomicina C
MMP = metaloproteinasas de matriz
MT = malla trabecular
NO = nervio óptico
NTG = glaucoma de tensión normal
OHTS = Ocular Hypertension Treatment Study
OR = odds ratio, o razón de probabilidades
RIQ = rango intercuartílico
RR = riesgo relativo
PDG = glaucoma por dispersión pigmentaria
PG = análogo de prostaglandina
PIO = presión intraocular
PSX = pseudoexfoliación/glaucoma pseudoexfoliativo
RCE = recuento celular endotelial
RNFL = capa de fibras nerviosas de la retina
SAHS = síndrome de apnea e hipoapnea del sueño
SAP = sinequias anteriores periféricas
SC = canal de Schlemm

SE = error estándar

SLT = trabeculoplastia selectiva

TAI = trabeculotomía ab interno

TEC = tejido extracelular

5-FU = 5-fluoruracilo

RESUMEN/SUMMARY

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial. Aunque es difícil determinar la prevalencia exacta, se estima que afecta a entre un 1,1-2,3% de la población mundial. Son varios los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de glaucoma, pero la presión intraocular (PIO) es el único modificable que puede enlentecer la progresión de la enfermedad. En condiciones de funcionamiento fisiológico, el humor acuoso se elimina a través de dos vías, la vía supracoroidea y la convencional o vía trabecular. Hasta la fecha, la vía convencional, que implica al tejido trabecular, el conducto de Schlemm, los canales colectores y las venas acuosas, es la causa principal del incremento de la PIO, debido al aumento de la resistencia a su salida y la rigidez en el drenaje normal del humor acuoso.

El tratamiento quirúrgico se plantea cuando el tratamiento farmacológico o el láser no logran una reducción significativa de la PIO, el tratamiento no es tolerado por el paciente, o la enfermedad se diagnostica en estadios avanzados en los que otra alternativa abocaría a la ceguera. En estos casos, las cirugías filtrantes y los dispositivos de drenaje son aún el patrón oro, debido a su eficacia en la reducción de la presión y del número de fármacos necesarios. Estas cirugías son el patrón oro y han sido mejoradas para tener un perfil de seguridad mayor; sin embargo, presentan complicaciones graves que pueden amenazar a la visión.

Durante la última década, ha aumentado el interés por las denominadas cirugías mínimamente invasivas en glaucoma (MIGS, de sus siglas en inglés). Estas cirugías deben tener, entre sus características, generar un daño mínimo al tejido diana, eficacia moderada, un perfil de seguridad elevado y recuperación rápida tras la cirugía, entre otros. Las MIGS se clasifican en función de la vía sobre la que actúan. Aquellas que abordan la vía trabecular presentan dos ventajas concretas: habitualmente requieren poca manipulación, y pueden puentear o directamente eliminar la malla trabecular.

El Kahook Dual Blade® (KDB; New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, EE.UU.) es un dispositivo de un solo uso, formado por dos cuchillas de corte especialmente diseñadas para eliminar casi completamente la malla trabecular del área tratada. Las investigaciones preclínicas mostraron que este diseño permite eliminar el tejido trabecular y favorecer la salida de humor acuoso, sin dañar los tejidos adyacentes. En la práctica clínica, la trabeculotomía *ab interno* con KDB, combinada con la cirugía de cataratas, parece haber logrado un descenso significativo de la PIO, a medio plazo.

OBJETIVOS

Determinar la eficacia y seguridad de la trabeculotomía *ab interno* con KDB, combinado con cirugía de catarata estándar.

Objetivo primario: evaluar la reducción de la PIO y del número de fármacos antiglaucomatosos, y compararlo con el efecto logrado por la cirugía de cataratas.

Objetivos secundarios

- Comparar el perfil de seguridad intra y postoperatorio
- Evaluar el éxito global, complete y cualificado, tanto de la cirugía combinada como la catarata de manera aislada.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico controlado, paralelo, longitudinal y unicéntrico, para determinar la eficacia y seguridad del KDB. Los pacientes con cataratas y glaucomas de ángulo abierto, y los pacientes con hipertensión ocular, fueron incluidos en el estudio. El estudio fue diseñado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para poder participar en el estudio. El estudio fue registrado como ensayo clínico en: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04202562

Sujetos y asignación

Los pacientes fueron reclutados en el departamento de glaucoma, en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. Todos los pacientes eran mayores de 18 años y no padecían ninguna enfermedad terminal conocida. Se realizó un reclutamiento consecutivo durante el año 2017 durante el cual fue autorizado el estudio, sin tamaño muestral pre-asignado. En el estudio fueron incluidos finalmente 42 ojos de 33 pacientes. Los ojos eran asignados a cada uno de los grupos de estudio con una randomización 1:1 mediante la herramienta www.randomization.org. Si ambos ojos del mismo paciente cumplían criterios para la participación del estudio, podían ser igualmente asignados a cada uno de los grupos de tratamiento: cirugía de catarata estándar, grupo control; y cirugía combinada de catarata y trabeculotomía *ab interno* con KDB, grupo tratamiento.

Los pacientes incluidos fueron invitados a participar si cumplían los criterios de inclusión: indicación de cirugía de cataratas debido a una agudeza visual mejor corregida por debajo de 0,5 en escala decimal, y se deseaba una reducción moderada en la PIO y en el número de fármacos hipotensores. Además, tenían que estar previamente diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto leve a moderado según la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson, una PIO preoperatoria ≤ 24 mm Hg con al menos un fármaco hipotensor, y coexistencia de catarata que no produjera un ángulo ocluable (visualización hasta el espolón escleral en al menos dos cuadrantes). Aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión, fueron excluidos del estudio.

Todos los pacientes fueron examinados antes de la cirugía, incluyendo los antecedentes médicos generales y oftalmológicos, exploración en la lámpara de hendidura, toma de la PIO con tonómetro de aplanamiento, gonioscopia, examen del fondo de ojo bajo dilatación, recuento de células endoteliales (RCE) con (EM-3000,

Tomey Corporation, Nagoya, Japón), queratometría simulada (simK) mediante topografía (Pentacam®, Oculus, Wetzlar, Alemania), campimetría (VF) bien con G1-TOP (Octopus® 1–2–3, Haag-Streit, EE.UU.) o Humphrey 750 Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania), tomografía de coherencia óptica (OCT) del nervio óptico y del ángulo iridocorneal (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemania) y cálculo de la potencia de la lente intraocular (LIO) bien con Lenstar® 900 (Haag-Streit AG, Koeniz, Suiza), o con IOLMaster® 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania).

Técnica quirúrgica

Los pacientes de ambos grupos del estudio fueron intervenidos de cirugía estándar de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO en saco capsular, bajo anestesia tópica y anestesia intracamerular. Al final de la cirugía de cataratas, en aquellos aleatorizados en el grupo de tratamiento, el cirujano instilaba acetilcolina al 1% para facilitar la visualización de las estructuras del ángulo. Dado que la trabeculotomía *ab interno* se realiza en el cuadrante nasal, los cirujanos se posicionaron en el lado temporal, se rotó la cabeza del paciente 45° en sentido contrario al lado intervenido, y se inclinó el microscopio entre 30 y 45° hacia el cirujano. Para garantizar el acceso con el dispositivo, en los ojos izquierdos, se empleó un queratomo de 1,8 mm para ampliar la paracentesis. Se usó un gonioprisma para la visualización de las estructuras del ángulo iridocorneal; una vez identificadas, se introdujo el KDB. La punta perfora la malla trabecular, y apoyando la base en el conducto de Schlemm, se produce el corte desplazando la punta en ambos sentidos, para eliminar la malla trabecular del área nasal. Antes de finalizar la cirugía, se retiraron los restos de tejido trabecular que estuvieran completamente separados y los restos de material viscoelástico, con el terminal de irrigación/aspiración.

Medicación postoperatoria y seguimiento

No se administró medicación hipotensora en el periodo postoperatorio inmediato a menos que se detectara un pico hipertensivo. El tratamiento médico tras la cirugía consistió en la aplicación de una combinación fija en colirio, de tobramicina y dexametasona, reducida de manera gradual durante cinco semanas. Las visitas de seguimientos tras la cirugía se realizaron al día siguiente, a la semana, al primer mes, y al tercer, sexto y duodécimo mes. A lo largo del seguimiento, se registraron en todas las visitas los hallazgos de la exploración en lámpara de hendidura, la PIO por tonometría de aplanamiento, y el número de medicamentos hipotensores. La OCT, VF y el RCE fueron también determinados en la visita del sexto y el duodécimo mes. La medicación tópica antiglaucomatosa fue reintroducida si no se lograba la PIO objetivo de acuerdo con el grado de afectación del campo visual, así como si se encontraba una PIO mayor que la preoperatoria.

Resultados y análisis estadístico

Los resultados de los objetivos primarios fueron la PIO y el número de fármacos hipotensores. El VF, el RCE, la agudeza visual, el OCT de nervio y la OCT fueron los parámetros para definir la seguridad de la combinación de ambos procedimientos, y

fueron considerados como resultados secundarios, así como la reducción de la PIO \geq 20% respecto a la basal. Para determinar la normalidad de la distribución de la muestra se usó el test de Shapiro-Wilk. Para comparar los resultados entre ambos grupos y los resultados a lo largo del tiempo para cada grupo, se empleó la t de student para muestras independientes y dependientes, si era posible por la distribución de la muestra. Dado los dos ojos de un mismo paciente podían ser incluidos en el estudio, perteneciendo tanto al mismo como a distintos grupos, se emplearon las ecuaciones de estimación generalizada (GEE) para las medidas repetidas (PIO y número de fármacos). También se realizó un modelo de regresión logística de efectos aleatorios para analizar qué variables preoperatorias estaban relacionadas con una mayor probabilidad de lograr la definición de éxito (reducción de la PIO \geq 20% respecto a la basal). También se elaboró una gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier con la definición de éxito. Se definió como significación estadística un p valor a dos colas $\leq 0,05$. Todos los análisis fueron realizados con el programa Stata® versión 14.1 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.).

RESULTADOS

Resultados de eficacia

34 pacientes cumplían criterios de inclusión, y finalmente fueron incluidos 42 ojos de 33 pacientes. Todos los pacientes fueron de raza caucásica, con una mayor proporción de hombres en el grupo de tratamiento. Se siguió a los pacientes desde enero de 2017 a noviembre de 2018, y cuarenta de los 42 ojos fueron evaluados hasta la última visita. Las dos intervenciones restantes no completaron el seguimiento después de los seis meses: uno de los pacientes no notificó el motivo de la retirada y no se pudo contactar a través de ningún medio; el otro paciente murió por cáncer de pulmón en estadio terminal, diagnosticado poco después de la visita de los seis meses.

Los valores de la PIO durante el seguimiento se muestran en la tabla i. La PIO media final fue similar entre ambos grupos ($p=0,26$). La figura i muestra los valores medios de la PIO durante el seguimiento. Como también se puede observar en la figura ii, en el grupo de tratamiento hubo más pacientes que mostraron una reducción de la PIO comparado con los valores preoperatorios; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Cuando se analizó la PIO empleando las GEEs, se encontró que había una mayor probabilidad de encontrar un descenso en el grupo de cirugía combinada, excepto en la visita de los 12 meses en el que era más probable en el grupo de cataratas, aunque estas diferencias no fueron significativas (Wald $\chi^2=0,52$; $p=0,47$).

El número de medicaciones para el glaucoma varió en el tiempo, como también se muestra en la tabla i. La figura iii muestra el número de fármacos registrado a lo largo del seguimiento. Este número también fue similar en la última visita, comparando el grupo tratamiento frente al control ($p=0,59$). En este caso, al emplear GEEs, para todas las visitas, se encontró una menor reducción del número de fármacos cuando solo se intervenía a los pacientes de catarata, aunque aquí tampoco se encontró una diferencia significativa (Wald $\chi^2=0,53$; $p=0,47$).

	<u>Tratamiento</u>	<u>Control</u>	<u>p-valor</u>
Preoperatoria			
PIO [media \pm DE]	17,9 \pm 3,5	17,3 \pm 2,5	0,54 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	1 (1-2)	1 (1-2)	0,43 ^{##}
1 s			
PIO [media \pm DE]	16,0 \pm 5,2	17,6 \pm 5,2	0,33 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	0 (0)	0 (0)	-
1 m			
PIO [media \pm DE]	16,3 \pm 4,3	16,1 \pm 3,8	0,85 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	0 (0)	0 (0)	0,74 ^{##}
3 m			
PIO [media \pm DE]	14,6 \pm 4,0	14,9 \pm 3,1	0,76 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	0 (0)	0 (0)	1,0 ^{##}
6 m			
PIO [media \pm DE]	14,9 \pm 3,1	15,2 \pm 3,1	0,81 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	0 (0)	0 (0)	0,64 ^{##}
12 m			
PIO [media \pm DE]	16 \pm 2,2	15,0 \pm 3,2	0,26 [§]
Meds., [p50 (RIQ)]	0 (0)	0 (0-1)	0,59 ^{##}

Tabla i. Valores de la PIO y de las medicaciones empleadas durante el seguimiento postoperatorio. Los valores están representados como la media \pm DE. [§] = t de student para muestras independientes; ^{##} = test U de Mann-Whitney. PIO= presión intraocular; RIQ= rango intercuartílico; KDB= Kahook Dual Blade; Meds= medicaciones; DE: desviación estándar.

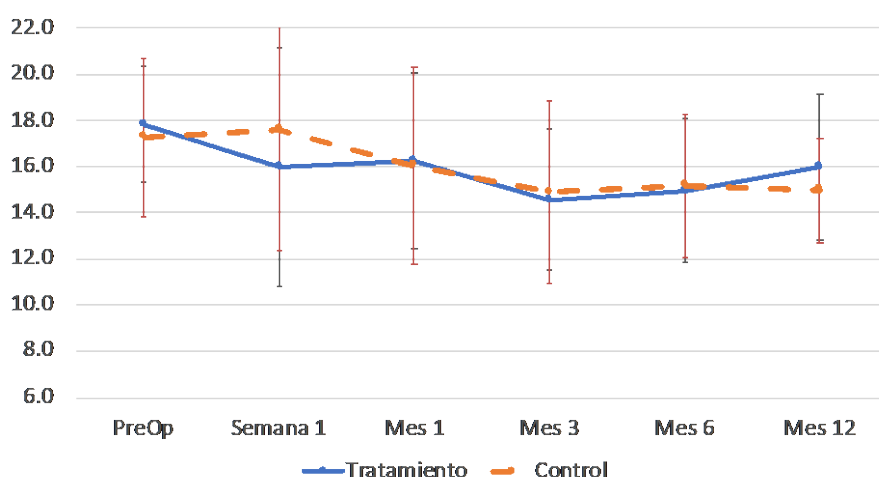


Figura i. PIO media a lo largo del seguimiento. Las barras verticales representan \pm 1 DE de la media. El eje Y representa la PIO, en mm Hg.

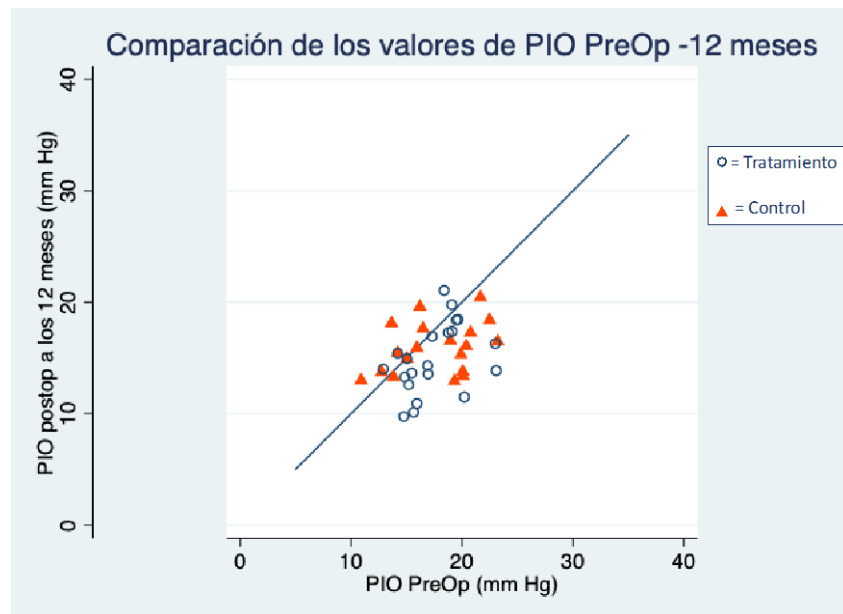


Figura ii. Diagrama de dispersión mostrando las variaciones de la PIO comparando los valores preoperatorios y a los 12 meses. Las circunferencias representan a los pacientes en el grupo de tratamiento, los triángulos a los del grupo control.

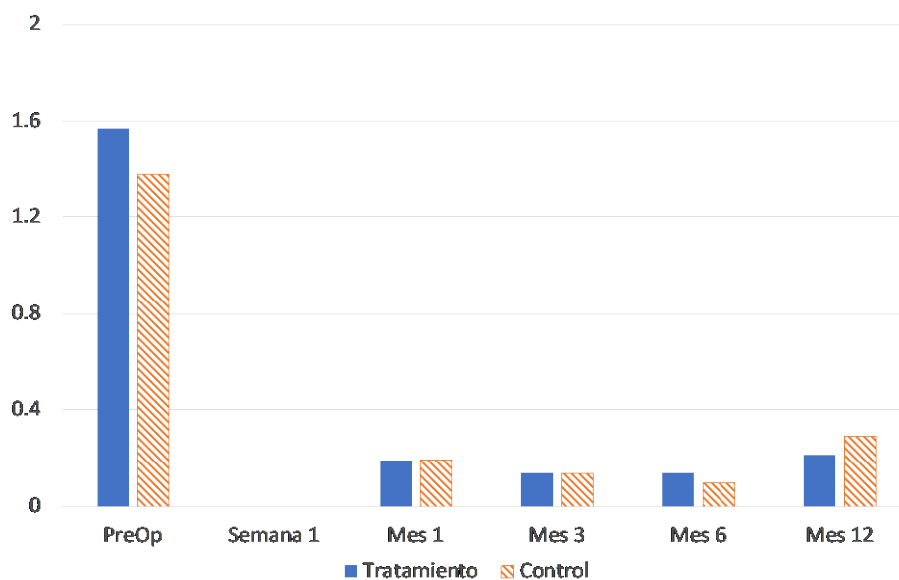


Figura iii. Medicación para el glaucoma a lo largo del seguimiento. El eje Y representa el número de fármacos.

Éxito y factores preoperatorios predictores de éxito

A los 12 meses, un 47,6% de los pacientes en el grupo de tratamiento cumplieron la definición de éxito, frente al 38,1% del grupo control (χ^2 : $p=0,53$). La figura iv muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier respecto a la definición de éxito. El modelo de regresión logística de efectos aleatorios mostró que las variables

preoperatorias que podían ser predictoras de lograr la definición de éxito fueron la cirugía de cataratas de manera aislada (OR = 1.6, CI 95% [0.1 – 48.4], $p=0.79$), una PIO basal mayor (OR = 2.6, CI 95% [0.6 – 10.3], $p=0.18$), y una mayor cantidad de fármacos en el momento preoperatorio (OR = 4.3, CI 95% [0.1 – 257.9], $p=0.49$); pero sin diferencias estadísticamente significativas (Wald $\chi^2 = 4.42$; $p = 0.98$).

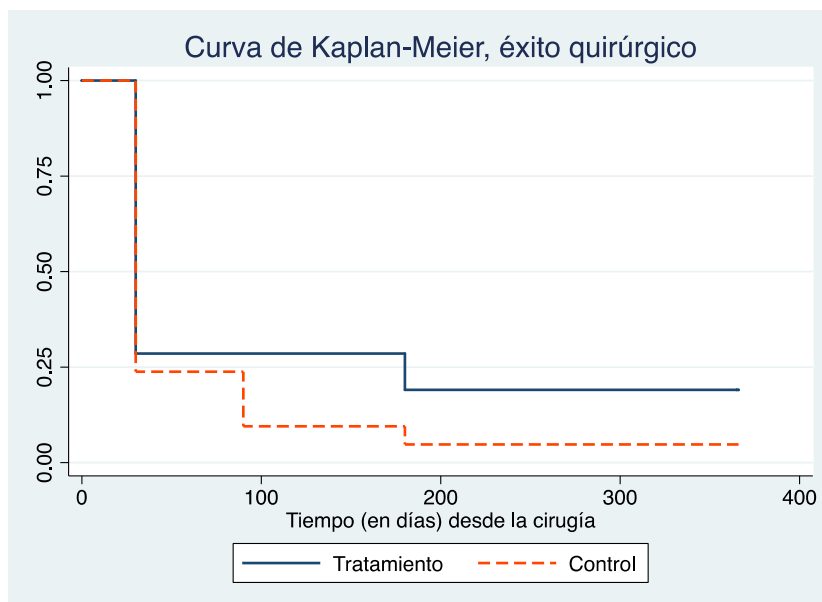


Figura iv. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, teniendo en cuenta la definición de éxito en cada uno de los grupos.

Resultados de seguridad

Respecto a los resultados de seguridad, las características basales que fueron definidas como variables de seguridad están resumidas en la tabla ii. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos cuando se compararon los datos de cada grupo, respecto a la última visita del seguimiento. El RCE en la visita de los 12 meses fue similar tanto en el grupo de Tratamiento como en el de Control; sin embargo, estos resultados podrían estar sesgados dado que se obtuvieron de 17 y 20 intervenciones, respectivamente. Uno de los pacientes en el grupo de Tratamiento mostró una reducción significativa del RCE. Este ojo finalmente sufrió una descompensación endotelial que finalmente necesitó de un trasplante endotelial - una queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet (DSAEK). Además, un paciente también del grupo Tratamiento desarrolló un edema macular cistoide postquirúrgico que fue tratado con una sola inyección de esteroides intravítreos, que resolvió en tres meses.

	Tratamiento	Control	p-valor
AVMC (decimal) [media ± DE]			
PreOp	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,93 ^{\$}
12 meses	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,38 ^{\$}
p-valor	< 0,05^{\$\$}	< 0,05^{\$\$}	
RCE (cells/mm²) [media ± DE]			
PreOp	2258,4 ± 407,1	2441,8 ± 406,3	0,51 ^{##}
12 meses	1990,8 ± 236,5	1826,3 ± 364,4	0,08^{##}
p-valor	< 0,05[#]	< 0,05[#]	
simK (D) [media ± DE]			
PreOp	43,5 ± 1,7	44,5 ± 1,1	0,03^{\$}
12 meses	44,5 ± 1,7	44,2 ± 1,0	0,17 ^{\$}
p-valor	0,87 ^{\$\$}	< 0,05^{\$\$}	
RNFL (μm) [media ± DE]			
PreOp	83,6 ± 15,3	88,9 ± 15,4	0,26 ^{\$}
12 meses	83,1 ± 15,1	88,8 ± 14,3	0,25 ^{\$}
p-valor	0,72 ^{\$\$}	0,85 ^{\$\$}	
VF MD (dB) [media ± DE]			
PreOp	4,0 ± 2,7	4,9 ± 4,5	0,99 ^{##}
12 meses	4,2 ± 3,4	4,5 ± 5,1	0,71 ^{##}
p-valor	0,71 [#]	0,77 [#]	

Tabla ii. Características basales definidas como variables de seguridad. Los valores están representados como media ± DE. Las figuras en negrita indican que son estadísticamente significativas. ^{\$} = T de student para muestras independientes; ^{\$\$} = T de student para muestras dependientes t-test; [#] = test de Wilcoxon; ^{##} = test de U de Mann-Whitney. AVMC: agudeza visual mejor corregida; D: dioptrías; dB: decibelios; DE: desviación estándar. RCE: recuento celular endotelial; RNFL: capa de fibras nerviosas de la retina a nivel del nervio óptico; simK: queratometría simulada; VF MD: defecto visual del campo visual.

CONCLUSIONES

La combinación de la cirugía de cataratas con la trabeculotomía *ab interno* con KDB, en comparación con la sola cirugía de cataratas:

- Permite una reducción significativa respecto a la PIO y al número de fármacos de glaucoma, al menos durante los 12 primeros meses, en pacientes con glaucomas de ángulo abierto leves a moderados, y en los hipertensos oculares

- Sin embargo, la reducción lograda no supera a la conseguida por la cirugía de la catarata.
- Muestra un perfil de seguridad moderado, y los hallazgos intra y postoperatorios son similares a los esperables después de realizar otras MIGS trabeculares.
- A pesar de no presentar riesgos importantes, un RCE bajo podría ser una contraindicación relativa para la realización de la cirugía combinada.
- La probabilidad de lograr el éxito global es la misma que la cirugía de cataratas realizada de manera aislada.
- Al igual que en otras cirugías de glaucoma, una PIO preoperatoria mayor es el mejor factor predictor de éxito quirúrgico.

SUMMARY

INTRODUCTION

Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide. Although the exact prevalence is difficult to determine, glaucoma is estimated to affect about 1.1-2.3% of the world's population. Although several risk factors can predispose to develop glaucoma, it is the increased intraocular pressure (IOP) the only modifiable that can slow disease progression. In normal functioning, aqueous humor outflows in two different ways, the suprachoroidal pathway and the conventional pathway. To date, the conventional pathway, involving the trabecular meshwork, Schlemm's canal, collector channels and aqueous veins, is the main responsible of the elevated IOP, due to an increased resistance and stiffness in normal drainage of the aqueous humor.

Surgical treatment is considered when glaucoma eyedrops or laser treatments do not achieve a significant reduction in IOP, glaucoma eyedrops are no longer tolerated or the disease is diagnosed at a such an end-stage phase that any other options would lead to a complete loss of the visual field. In those scenarios, filtering surgeries and glaucoma drainage devices remain the preferred treatment options due to their efficacy in reducing IOP and the limited amount of glaucoma medications needed after surgery. Although they are the surgical refence in glaucoma surgery and several safety mechanisms have been developed, potential sight-threatening complications from these procedures have led into new surgical options.

Over the last decade, there has been an increasing interest in micro-invasive glaucoma surgeries (MIGS). MIGS are defined as a surgical option that would result in minimal trauma to the target tissue, had at least modest efficacy, a high safety profile and rapid recovery after surgery. MIGS are further classified according to the anatomical or functional pathway they approach. Those MIGS that act on the trabecular meshwork are both theoretically and practically appealing due to two main reasons: they usually require minimal intraocular manipulation, and can either bypass or remove the trabecular meshwork.

The Kahook Dual Blade® (KDB; New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, USA) is a novel, single-use dual blade specially designed to almost completely eliminate the TM with a single cut. Preclinical investigation has demonstrated that the dual blade allows both removal of the TM and increased aqueous outflow with a gentle effect on surroundings tissues. In real-life practice, *ab interno* trabeculectomy with the KDB combined with cataract surgery has achieved a significant mid-term reduction in IOP.

OBJECTIVES

To determine the efficacy and safety of the *ab interno* trabeculectomy with KDB combined with standard cataract surgery

Primary objective: to evaluate the reduction in intraocular pressure and number of glaucoma medications achieved with *ab interno* trabeculectomy with Kahook Dual

Blade, combined with standard cataract surgery. To compare this reduction with the cut-off achieved with standard cataract surgery alone.

Secondary objectives:

- To compare the safety profile of combined surgery, both intraoperative and during the follow-up.
- To evaluate overall success, complete success and qualified success of both combined and stand-alone cataract surgeries.

METHODS

Study design

A single-centre longitudinal, parallel, randomized controlled clinical trial was conducted to determine the efficacy and safety of the KDB. Patients with cataract and open angle glaucoma or ocular hypertension (OHT) were included. This study was designed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our institution. All patients gave their written informed consent to participate. The study was registered as a clinical trial: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04202562

Subjects and allocation

Patients were consecutively recruited from the Department of Glaucoma by glaucoma specialists at the Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain. Patients were consecutively recruited during the authorized time to perform the study in 2017, so a predetermined sample size was not calculated. All participants were 18 years or older and did not suffer from known end-stage systemic disease. Forty-two eyes of 33 patients were finally included in the study. Eyes were assigned to a study group using a simple 1:1 randomization tool (www.random.org). If both eyes of the same patient were eligible to participate in the study, they could potentially be allocated to different treatment groups. The 2 assigned study groups were phacoemulsification (Phaco Alone; control group) and phacoemulsification with KDB (Phaco+KDB; treatment group).

Eligible patients were asked to participate if cataract surgery was indicated due to best-corrected visual acuity below 0.5 (in decimal scale), and moderate IOP reduction and a cut-off of the glaucoma medications was also aimed. Patients included in the study had been previously diagnosed with OHT or mild-to-moderate open angle glaucoma according to the Hodapp-Parrish-Anderson classification, preoperative IOP \leq 24 mm Hg on at least one hypotensive medication, and coexistence of cataract without narrowing the angle (visible scleral spur at least in 2 quadrants). Both eyes from the same patient could be eligible if they both met the inclusion criteria. Subjects who did not fulfil the aforementioned inclusion criteria were excluded.

All subjects were thoroughly examined prior to intervention. This included a medical history review, slit-lamp examination, IOP determination with hand-held applanation tonometer, gonioscopy, dilated fundus examination, endothelial cell count (ECC) with specular microscopy (EM-3000, Tomey Corporation, Nagoya, Japan), simulated keratometry (simK) determined by topography (Pentacam®, Oculus, Wetzlar, Germany), standard automated perimetry (VF) [either G1-TOP (Octopus® 1–2–3, Haag-Streit, USA) or Humphrey 750 Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)], optical coherence tomography of the optic nerve and iridocorneal angle (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) and intraocular lens power calculation [Lenstar® 900 (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland), or IOLMaster® 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)].

Surgical technique

Both study groups underwent standard cataract surgery and intraocular lens capsular bag placement, under topical and intracameral anaesthesia. At the end of the cataract surgery, in those assigned to the Phaco+KDB treatment group, the surgeon instilled 1% acetylcholine to facilitate visualization of the angle structures. Since the *ab interno* trabeculectomy is performed in the nasal quadrant, the surgeons then located temporal, the patient's head was rotated 45 degrees in the opposite direction of the surgical site, and the microscope was tilted 30 to 45 degrees towards the surgeon. To guarantee better access to the nasal area in the left eyes, a 1.8 mm keratome was employed to widen the paracentesis. A direct gonioscope was then placed on the cornea; once identified the angle structures, the KDB was inserted via clear cornea incision. The tip was used to pierce the trabecular meshwork, and resting the footplate on the Schlemm's canal, the tip of the KDB moved to either side, to remove trabecular meshwork in the nasal area. Rests of the trabecular meshwork that were fully separated from other angle structures and the remaining viscoelastic agent were removed with the irrigation/aspiration handpiece.

Postoperative medications and follow-up

Hypotensive medication was not administered immediately postoperatively unless an IOP spike was detected. Postoperative topical treatment included a fixed combination of tobramycin and dexamethasone tapered over 5 weeks. Visits were undertaken at 1 day, 1 week, and at months 1, 3, 6 and 12. During follow-up, results of the slit-lamp examination, applanation tonometer IOP, and the number of medications were recorded at all visits. VF, RNFL OCT and the ECC were also re-tested at 6 and 12 months. Topical glaucoma medication was re-introduced if the target IOP according to severity of the VF was not achieved, or if an IOP higher than the preoperative level was found.

Outcome measures – data analysis

The primary study outcomes were IOP and the number of glaucoma treatments. VF, ECC, BCVA and simK were secondary outcomes used to define the safety of both

procedures. Success was defined as an IOP reduction of $\geq 20\%$ from baseline. The Shapiro-Wilk test was used to assess the sample distribution. Independent and dependent sample t-tests, when possible, were used to compare the results between groups and over time for each group. As both eyes of the same patient could be included in any of the treatment groups, generalized estimating equations (GEEs) for repeated measures (IOP and number of medications) were also performed. A random-effect logistic regression was employed to analyse baseline characteristics associated with the success endpoint (IOP reduction of $\geq 20\%$ from baseline). A Kaplan-Meier survival analysis was performed with the $\geq 20\%$ IOP-reduction endpoint. Statistical significance was set at a 2-sided p-value ≤ 0.05 . Statistical analyses were performed using Stata® version 14.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Efficacy outcomes

34 patients were eligible for the study, and 42 eyes from 33 patients were included. A higher proportion of males was found in the Phaco+KDB group. From January 2017 to November 2018, and forty of 42 eyes were followed up for 12 months. Two interventions were lost to follow-up after six months: one patient did not notify the withdrawal from the study and could not be contacted by any means; the other patient died from end-stage lung cancer shortly after the last recorded visit.

IOP values of the follow-up period are shown in Table iii. Final mean IOP were similar between both groups ($p=0.26$). Figures v represents the mean IOPs during the follow-up period. As also seen in Figure vi, more patients in the treatment group showed a reduction in IOP compared to the preoperative values, however, this difference did not reach statistical significance. When IOP was analysed using GEEs, a higher reduction was more likely to be achieved with the combined surgery, except for the 12-month visit, where IOP was lower in the control group, although this difference was not significant (Wald $\chi^2=0.52$; $p=0.47$).

The number of glaucoma medications varied during the follow-up, as shown in table iii. Figure vii shows the number of IOP-lowering medications recorded during the follow-up period. The number of glaucoma medications were also similar at the final visit when both treatment groups were compared ($p=0.59$). Using GEEs, in this case, a lower reduction in glaucoma medications was found in the cataract surgery group, although this difference was also not significant (Wald $\chi^2=0.53$; $p=0.47$).

	<u>Phaco+KDB</u>	<u>Phaco Alone</u>	<u>p-value</u>
Preoperative			
IOP [mean \pm SD]	17.9 \pm 3.5	17.3 \pm 2.5	0.54 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	1 (1-2)	1 (1-2)	0.43 ^{##}
1w			
IOP [mean \pm SD]	16.0 \pm 5.2	17.6 \pm 5.2	0.33 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	0 (0)	0 (0)	-
1m			
IOP [mean \pm SD]	16.3 \pm 4.3	16.1 \pm 3.8	0.85 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	0 (0)	0 (0)	0.74 ^{##}
3m			
IOP [mean \pm SD]	14.6 \pm 4.0	14.9 \pm 3.1	0.76 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	0 (0)	0 (0)	1.0 ^{##}
6m			
IOP [mean \pm SD]	14.9 \pm 3.1	15.2 \pm 3.1	0.81 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	0 (0)	0 (0)	0.64 ^{##}
12m			
IOP [mean \pm SD]	16 \pm 2.2	15.0 \pm 3.2	0.26 [§]
Meds., [p50 (IQR)]	0 (0)	0 (0-1)	0.59 ^{##}

Table iii. IOP values and medications during the follow-up period. Values are represented as mean \pm SD. [§] = student t-test for independent samples; ^{##} = Mann-Whitney U test. IOP: intraocular pressure; IQR: interquartile range; KDB: Kahook Dual Blade; Meds: medications; Phaco: phacoemulsification; SD: standard deviation.

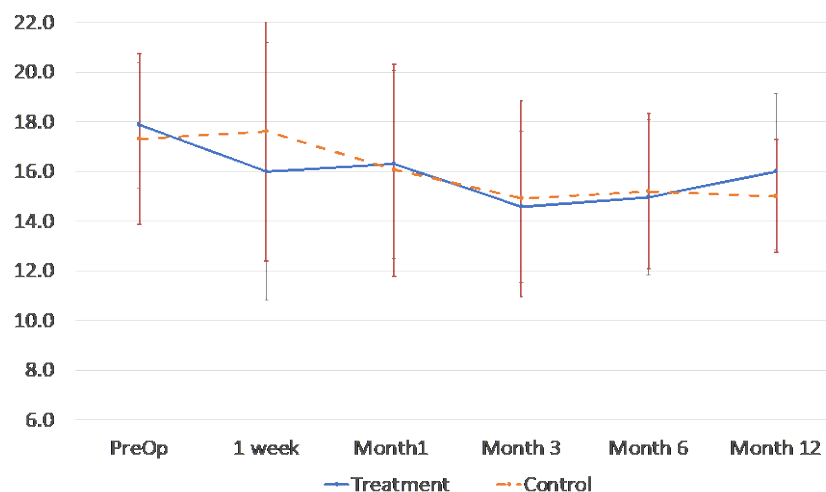


Figure v. Mean IOP during follow-up. Vertical bars represent \pm 1SD of the mean. Y axis shows IOP in mm Hg.

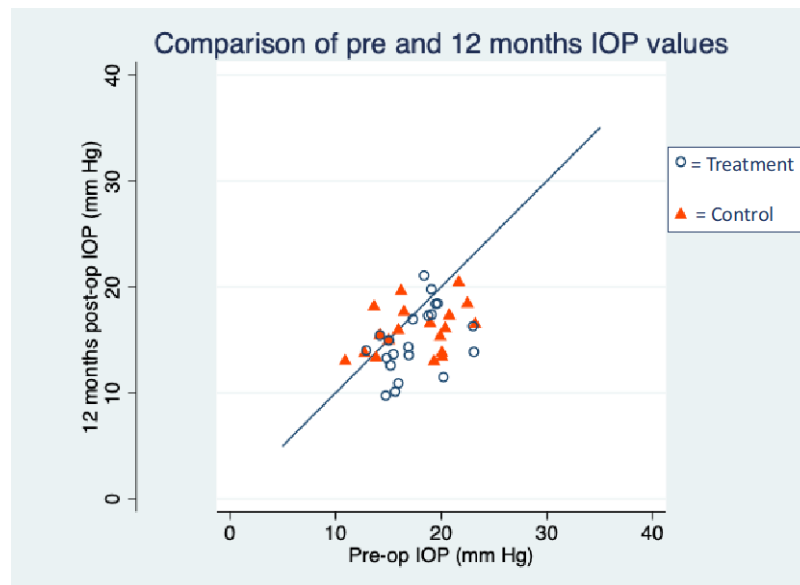


Figure vi. Scatterplot showing variations of IOP comparing pre and 12-months postoperative IOP values. Hollow circles represent patients in the treatment group; triangles represent those in the control group.

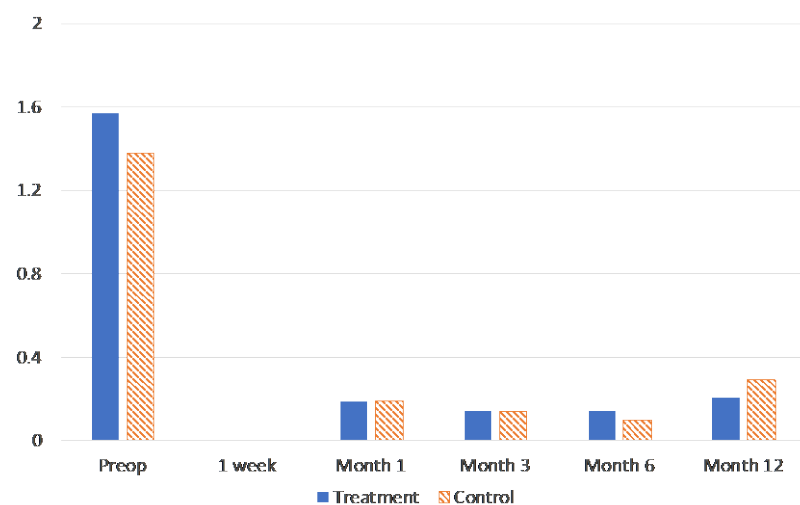


Figure vii. Glaucoma medications during follow-up. Y axis represents the mean number of medications.

Success and preoperative predictive factor for success

At 12 months, 47.6% of patients in the treatment group met the success definition vs 38.1% in the control group (χ^2 : $p=0.53$). Figure viii shows Kaplan-Meier survival estimates considering the definition of overall success. A random-effect logistic regression showed that the preoperative factors that may lead to a higher probability of meeting the success endpoint were phacoemulsification alone (OR = 1.6, CI 95% [0.1 – 48.4], $p=0.79$), a higher baseline IOP (OR = 2.6, CI 95% [0.6 – 10.3], $p=0.18$), and a

higher preoperative number of glaucoma medications (OR = 4.3, CI 95% [0.1 – 257.9], $p=0.49$); but without significant differences (Wald $\chi^2 = 4.42$; $p = 0.98$).

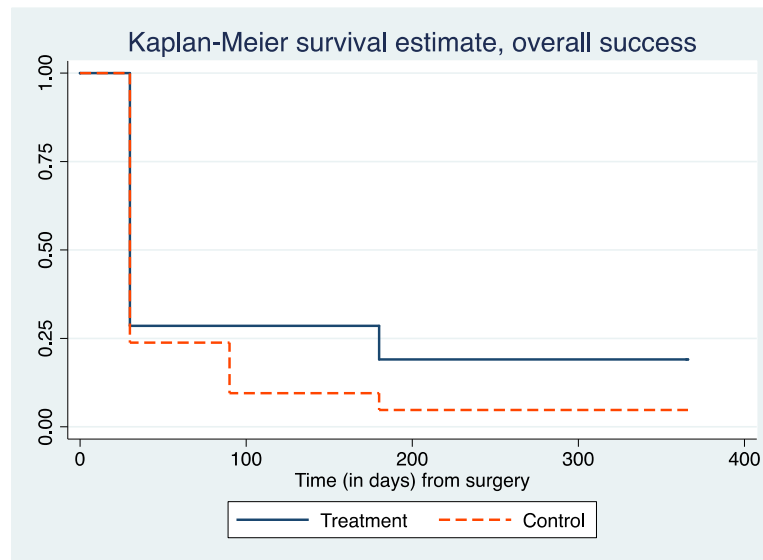


Figure viii. Kaplan-Meier survival estimates, considering the overall success endpoint in each group.

Safety outcomes

In respect of safety outcomes, baseline characteristics defined as safety variables are summarized in Table iv. No significant differences between groups were found when each variable obtained from the final visit was compared. ECC at the 12-month visit was similar in both the Phaco+KDB and Phaco Alone groups, however, these results could be biased as the data was collected from 17 and 20 interventions, respectively. One patient in the Phaco+KDB group showed a significant reduction in ECC. This eye finally evolved in corneal decompensation that required an endothelium transplant - a Descemet- Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK). Also, one patient in the Phaco+KDB group developed transient macular oedema that was treated with a single injection of intravitreal steroid, resolving in a 3-month period.

	Phaco+KDB	Phaco Alone	p-value
BCVA (decimal) [mean ± SD]			
Baseline	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.93 ^{\$}
12-Month	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.38 ^{\$}
p-value	< 0.05^{\$\$}	< 0.05^{\$\$}	
ECC (cells/mm²) [mean ± SD]			
Baseline	2258.4 ± 407.1	2441.8 ± 406.3	0.51 ^{##}
12-Month	1990.8 ± 236.5	1826.3 ± 364.4	0.08^{##}
p-value	< 0.05[#]	< 0.05[#]	
simK (D) [mean ± SD]			
Baseline	43.5 ± 1.7	44.5 ± 1.1	0.03^{\$}
12-Month	44.5 ± 1.7	44.2 ± 1.0	0.17 ^{\$}
p-value	0.87 ^{\$\$}	< 0.05^{\$\$}	
RNFL (μm) [mean ± SD]			
Baseline	83.6 ± 15.3	88.9 ± 15.4	0.26 ^{\$}
12-Month	83.1 ± 15.1	88.8 ± 14.3	0.25 ^{\$}
p-value	0.72 ^{\$\$}	0.85 ^{\$\$}	
VF MD (dB) [mean ± SD]			
Baseline	4.0 ± 2.7	4.9 ± 4.5	0.99 ^{##}
12-Month	4.2 ± 3.4	4.5 ± 5.1	0.71 ^{##}
p-value	0.71 [#]	0.77 [#]	

Table iv. Baseline characteristics defined as safety variables. Values are represented as mean ± SD. Bold figures indicate statistical significance. ^{\$} = student t-test for independent samples; ^{\$\$} = student t-test for dependent samples; [#] = Wilcoxon T test; ^{##} = Mann-Whitney U test. BCVA: best corrected visual acuity; D: dioptres; dB: decibelium; ECC: endothelial cell count; RNFL: optic head retinal nerve fiber layer thickness; simK: simulated keratometry; SD: standard deviation; VF MD: visual field mean defect.

CONCLUSIONS

The combination of cataract surgery plus *ab interno* trabeculectomy with the Kahook Dual Blade, in comparison with the cataract surgery alone:

- Allows a significant reduction in terms of IOP and number of glaucoma medications, at least during the first 12 months, in patients with mild-to-moderate open angle glaucomas and in patients with ocular hypertension.

- The achieved reduction, however, is not superior when compared to phacoemulsification alone.
- Shows a moderate safety profile, and the intra and postoperative findings are the same as those expected after any other trabecular MIGS.
- Despite being an uneventful technique, a low endothelial cell count may be considered as a relative contraindication to perform both surgeries.
- The probability of achieving overall success is the same in comparison to the cataract surgery alone.
- As in other glaucoma surgeries, a higher IOP is the best predictor of a higher success rate.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Publicaciones

- Néstor Ventura-Abreu, Javier Moreno-Morillo, Laura Morales-Fernández, Jose María Martínez-de-la-Casa. Trabeculectomía *ab interno* con “Kahook Dual Blade”: a propósito de un caso. Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular 2017;7(2):549-551

Comunicaciones orales

- Néstor Ventura-Abreu, José María Martínez-de-la-Casa, Laura Morales-Fernández, Bárbara Burgos-Blasco, Ainhoa Colina-Jareño, Julián García-Feijoo. Estudio KDB: resultados a 12 meses de un ensayo clínico con Kahook Dual Blade. XV congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Palma de Mallorca, marzo de 2020
- Néstor Ventura-Abreu, José María Martínez-de-la-Casa, Laura Morales-Fernández, Sara García-Caride, Ainhoa Colina-Jareño, Julián García-Feijoo. Kahook Dual Blade: comparación de la eficacia y seguridad de la cirugía combinada de cataratas y trabeculectomía *ab interno* vs cirugía de cataratas. XIV congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Madrid, marzo de 2019
- Néstor Ventura-Abreu, José María Martínez-de-la-Casa, Laura Morales-Fernández, Julián García-Feijoo. Kahook Dual Blade: Eficacia de la cirugía combinada de catarata y trabeculectomía *ab interno* vs cirugía de cataratas. Certamen “Fernando Martínez Sanz”, FacoElche. Elche, febrero de 2019
- Néstor Ventura-Abreu, Bárbara Burgos-Blasco, José María Martínez-de-la-Casa, Julián García-Feijoo. Kahook Dual Blade: estudio comparativo de cirugía combinada de catarata y trabeculectomía *ab interno* frente a cirugía de cataratas. 94 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Granada, septiembre de 2018

Comunicaciones en panel

- Néstor Ventura-Abreu, Julián García-Feijoo, Marc Biarnès, Laura Morales-Fernández, Bárbara Burgos-Blasco, José María Martínez-de-la-Casa. KDB STUDY: 12 months results of *ab interno* trabeculectomy with Kahook Dual Blade: a randomized, controlled clinical study. European Glaucoma Society Online, December, 2020
- Néstor Ventura-Abreu, José María Martínez-de-la-Casa, Laura Morales-Fernández, Francisco Javier Moreno-Morillo, Gabriel Lazcano-Gómez, Julián García-Feijoo. Kahook Dual Blade: comparative study of combined cataract plus ab-interno trabeculectomy vs cataract. European Glaucoma Society, Florence, May 2018.

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

La presente tesis se compone de nueve partes principales: introducción, justificación e hipótesis, objetivos, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones, anexos y bibliografía

La introducción comienza realizando una revisión del glaucoma, que abarca la definición y clasificación del glaucoma de ángulo abierto, la epidemiología y los factores de riesgo; además de la dinámica y la fisiopatología del humor acuoso respecto a la vía convencional. A continuación, se hace referencia a las técnicas quirúrgicas actuales, y en especial, a las técnicas MIGS disponibles hasta la fecha. Por último, se resume la catarata y su tratamiento quirúrgico en el contexto del glaucoma, y el endotelio corneal, y nuevamente, su relación con el glaucoma y los tratamientos empleados en el glaucoma.

En la segunda y tercera partes, se explica de forma breve y detallada la justificación e hipótesis y objetivos de esta tesis doctoral. Se podrían resumir los objetivos en evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía combinada de trabeculotomía *ab interno* con Kahook Dual Blade.

La cuarta parte describe la selección de sujetos, y los materiales y métodos empleados en la tesis. Se detallan el tipo de diseño del estudio y la selección de la muestra, el protocolo exploratorio, el seguimiento de los pacientes y el instrumental empleado, la técnica y los materiales quirúrgicos, el manejo postoperatorio y los métodos estadísticos.

La quinta parte corresponde con los resultados del estudio. Se incluyen en este apartado tanto las características basales de los pacientes, como los resultados de eficacia y seguridad analizados, con tablas e imágenes que documentan e ilustran los hallazgos encontrados.

La sexta parte corresponde a la discusión crítica de los resultados y la comparación con el conocimiento previo existente. Se divide en población de estudio, los resultados quirúrgicos, las complicaciones y re-intervenciones, se compara con las técnicas trabeculares existentes previamente, y las limitaciones del estudio.

En el séptimo apartado, se resumen las conclusiones de la tesis.

Por último, en la octava parte se adjuntas los anexos, y en la novena parte, se incluye la bibliografía del estudio, consultada para la elaboración y redacción de los apartados previamente mencionados.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I. EL GLAUCOMA

I. Definición de glaucoma

El glaucoma aún se puede definir, hoy en día, como un conjunto de neuropatías ópticas que se caracterizan por una excavación y subsiguiente disminución del tejido neural y conectivo del nervio óptico, y una alteración visual caracterizada por una serie de patrones de pérdida de campo visual característicos. En estas neuropatías, se considera que el principal factor de riesgo para su desarrollo es el aumento de la presión intraocular (PIO), aunque la presencia o ausencia de esta no es imprescindible para la definición de glaucoma.¹

Por sus características morfológicas y etiológicas, el glaucoma se considera un conjunto de neuropatías ópticas adquiridas, en las que la condición *sine qua non* es la aparición de un aumento de la excavación, más allá de la morfología habitual del NO, y un adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). Este adelgazamiento corresponde histológicamente a una disminución del número de vasos sanguíneos, glía y axones de las células ganglionares, o capa de fibras nerviosas (RNFL). Previo a los cambios visibles a nivel de la cabeza del NO, aún no queda claro si el daño axonal precede o no a la pérdida de células ganglionares.^{2,3}

II. Clasificación del glaucoma

Los seres humanos necesitamos clasificar para ordenar el conocimiento. Los glaucomas se han clasificado, desde un punto de vista del entendimiento, pero también del manejo de cada uno. Tradicionalmente, los glaucomas se pueden dividir según el grado de apertura del ángulo, distinguiendo entre glaucomas de ángulo abierto y ángulo cerrado. Esta clasificación tiene una serie de ventajas, sobre todo desde el punto de vista del manejo terapéutico (Tabla I). La otra clasificación la encontramos en glaucomas primarios o secundarios. Se entienden por primarios, aquellos en los que no existe una causa subyacente, ocular o sistémica, para justificar que aparezca el glaucoma. Por el contrario, los glaucomas secundarios son aquellos inducidos por otro factor, bien sea este ocular o sistémico. Sin embargo, esta clasificación muestra la falta de conocimiento de la disfunción a nivel de la malla trabecular, estando aún en la categoría de primarios todos aquellos en los que no se haya podido identificar una causa genética, o inducida, para desarrollar dicha disfunción. De hecho, se ha propuesto otra clasificación, basada en qué región anatómica es la que genera mayor resistencia al mecanismo de drenaje del humor acuoso.¹ (Tabla II).

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Glaucoma de ángulo abierto	
Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)	No se asocia con ninguna enfermedad sistémica y ocular que cause la resistencia al drenaje del humor acuoso
Glaucoma de tensión normal (NTG)	Considerado dentro del espectro de GPAA
Glaucoma de ángulo abierto juvenil	GPAA, diagnosticados entre los 10-30 años
Hipertensión ocular	NO y campimetría normal, asociado a revisión en varios meses
Sospecha de glaucoma	Campo visual y NO sospechosos, a pesar de PIO normal
Glaucoma secundario de ángulo abierto	Aumento de la resistencia trabecular al flujo de salida asociado a otros hallazgos (dispersión de pigmento, glaucoma facolítico Resistencia post-trabecular aumentada por un aumento de la presión venosa episcleral (p ej., fístula carótido-cavernosa)
Glaucoma por cierre angular	
Glaucoma primario de ángulo cerrado con bloqueo pupilar	Restricción del flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior, iris periférico en contacto con la malla trabecular
Cierre angular agudo	Elevación brusca de la PIO por obstrucción relativamente súbita de la malla trabecular
Cierre angular subagudo (cierre angular intermitente)	Episodios breves y repetidos de cierre angular, con síntomas moderados y aumento de la PIO, a menudo preludio de un cierre angular agudo
Cierre angular crónico	Elevación de la PIO causada por el cierre permanente de zonas variables del ángulo camerular por SAP
Glaucoma secundario de ángulo cerrado con bloqueo pupilar	Bloqueo pupilar generado no por la configuración anatómica (por ejemplo, glaucoma facomórfico, seclusión pupilar)
Glaucoma secundario de ángulo cerrado sin bloqueo pupilar	Mecanismo de empuje posterior: la unidad cristalino-iris es empujada hacia delante (por ejemplo, tumor del segmento posterior, cerclaje escleral, efusión uveal) Empuje anterior: anomalías en el segmento anterior que tiran del iris hacia delante, formando SAP (glaucoma neovascular, inflamación)
Síndrome de iris plateau	Variación anatómica del iris en la que el estrechamiento del ángulo es independiente del bloqueo pupilar
Glaucoma de la infancia	
Glaucoma primario congénito o infantil	Glaucoma primario presente desde el nacimiento o en los primeros años de vida
Glaucoma asociado a anomalías congénitas	Asociado a enfermedades oculares (disgenesia del segmento anterior, aniridia Asociado a enfermedades sistémicas (p ej., Sturge Weber)
Glaucomas secundarios en la infancia	Asociado a trastornos adquiridos (retinoblastoma, inflamación)

Tabla I. Clasificación del glaucoma en función de la apertura del ángulo camerular.

Mecanismos del glaucoma de ángulo abierto

<u>Pretrabecular</u>	<u>Trabecular</u>	<u>Postrabecular</u>
Membrana fibrovascular (glaucoma neovascular)	Idiopático <ul style="list-style-type: none"> - GCAA - Glaucoma juvenil de ángulo abierto 	Obstrucción del canal de Schlemm
Crecimiento endotelial, con una membrana similar a la Descemet <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome ICE - Distrofia polimorfa posterior - Traumatismos 	“Atasco” en malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> - Células hemáticas <ul style="list-style-type: none"> o Glaucoma de células fantasma o Glaucoma hemorrágico o Glaucoma por células falciformes - Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> o G hemolítico o G facolítico o G melanocítico - Células neoplásicas - Pigmento <ul style="list-style-type: none"> o G pigmentario o G pseudoexfoliativo o G maligno - Proteínas uveítis - Viscoelástico 	Aumento en la presión venosa episcleral <ul style="list-style-type: none"> - Fístula carótido-cavernosa - Trombosis seno cavernoso - Tumores retrobulbares - Oftalmopatía tiroidea - Obstrucción vena cava superior - Tumores mediastínicos - Síndrome Sturge-Weber
Crecimiento epitelial	Alteraciones malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> - G cortisónico - Edema <ul style="list-style-type: none"> o Uveítis o Escleritis-epiescleritis o Alkalis - Recesión angular traumática - Cuerpo extraño 	
Invaginación fibrosa		
Membrana inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> - Uveítis heterocrómica de Fuchs - Queratitis estromal luética 		

Tabla II. Clasificación del glaucoma según los mecanismos de obstrucción de salida del humor acuoso.

<u>Anterior</u>	<u>Posterior</u>	
Contractura de membranas <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma neovascular - Síndrome iridocorneal endotelial (ICE) - Distrofia polimorfa posterior - Traumatismo 	Con bloqueo pupilar <ul style="list-style-type: none"> - Por alteraciones cristalinianas <ul style="list-style-type: none"> o G facomórfico o Ectopia lentis 	Desarrollo incompleto de la malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma congénito/infantil - Síndrome de Axenfeld-Rieger - Anomalía de Peters
Consolidación de productos inflamatorios	Sin bloqueo pupilar <ul style="list-style-type: none"> - G maligno - Alteraciones cristalinianas <ul style="list-style-type: none"> o G facomórfico o Ectopia lentis - Tras extracción del cristalino (empuje vítreo) - Rotación anterior del CC <ul style="list-style-type: none"> o Tras cerclaje escleral o Tras PFC o OVCR - Tumores intraoculares <ul style="list-style-type: none"> o Melanoma o Retinoblastoma - Quistes de iris y CC - Contracción del tejido retrolenticular (ROP, SVP) 	Adherencias iridocorneales <ul style="list-style-type: none"> - Bandas anchas (Axenfeld-Rieger) - Bandas finas (aniridia)
Crecimiento epitelial		
Invaginación fibrosa		
Membrana inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> - Uveítis heterocrómica de Fuchs - Queratitis estromal luética 		

Tabla II. Clasificación del glaucoma según los mecanismos de obstrucción de salida del humor acuoso (cont).

III. Epidemiología del glaucoma

Se estima que 32,4 millones de personas en el mundo padecen ceguera, y 191 millones cumplen criterios de problemas visuales moderados a graves. Dentro de estas alarmantes cifras, se considera que el glaucoma es la tercera causa de ceguera a nivel mundial, por detrás de las cataratas y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).⁴

La cifra real de pacientes con glaucoma es difícil de obtener. Una de estas dificultades es la disparidad de criterios diagnósticos y metodología a la hora de obtener las cifras de prevalencia.⁵ A pesar de esto, actualmente se estima que la neuropatía óptica glaucomatosa afecta a entre el 1,1-2,3% de la población.^{5,6} En EE.UU., con una población heterogénea, se estima una prevalencia de un 2,1% de la población, y un 55% de estos pacientes no saben que padecen algún grado de la enfermedad.⁷

La prevalencia y el tipo de glaucoma están además influidos por aspectos socioeconómicos y étnicos. Aunque los datos no son concluyentes, se sigue observando una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, sobre todo de glaucoma de ángulo abierto (GPAA), a excepción del glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC), que sigue siendo más frecuente en mujeres.⁷ La edad y la raza son otros dos factores influyentes. La prevalencia de GPAA en la población entre 40 y 50 años es de un 0,6%, que se eleva en los mayores de 80 años hasta un 8,3%, llegando incluso al 19,3% en raza negra no hispánica.⁷ Además, se han observado diferencias de prevalencia y de tipo de glaucoma según sea un área urbana o rural, siendo más frecuente el GPAA en población urbana (4-58%), frente al GPAC, más frecuente en zonas rurales.^{8,9}

Gracias a los modelos de regresión bayesiana, y cada vez un número más amplio de estudios epidemiológicos realizados en zonas distintas a Europa occidental y Norteamérica, se estima que para el año 2020 habrá entre 60,6 y 79,6 millones de personas afectadas por GPAA o PAGC.^{6,10} Además, para el año 2040, se prevé un aumento de la prevalencia de hasta un 130,8% en África, y entre un 79,8 y 58,4% para GPAA y GPAC en Asia.¹¹

En España, según los datos del “Informe sobre la ceguera” publicado en 2012, el glaucoma es la quinta causa de afiliación a la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE). Sin embargo, en una encuesta publicada por el Instituto Nacional de Estadística, en la encuesta EDAD 2008, se observó que el glaucoma era la primera causa de discapacidad visual, afectando a un 31% del total.¹² Respecto a la población general, en el único estudio diseñado a tal fin hasta la fecha, se observó que la prevalencia del GPAA era de un 2,1%, tanto en la muestra como en la estimación poblacional, siendo similar a otros estudios. También, al igual que en otros estudios, se observó que había un ligero predominio en hombres respecto a mujeres, y que era más prevalente en relación con el envejecimiento (2,3 veces más frecuente en mayores de 60 años).¹³

IV. Factores de riesgo del glaucoma

El estudio epidemiológico del glaucoma ha permitido percibir que existen factores externos, como la raza, edad o comorbilidades, que pueden tener influencia tanto en la frecuencia como en la severidad de los glaucomas. Desde un punto de vista de la epidemiología, estos elementos influyentes se pueden clasificar en marcadores de riesgo, esto es, elementos que pueden influir en la enfermedad, pero que no pueden ser modificables, como la raza, el sexo o la edad; y los factores de riesgo, que son aquellos que preceden a la enfermedad, y sobre los que sí se puede influir en mayor o menor medida. Por su frecuencia y por el sujeto de esta investigación, se hará más hincapié en el GPAA.

1. Marcadores de riesgo.

A. Raza

Los conceptos de raza y etnia no son sinónimos. Aunque son difíciles de definir, clásicamente se ha clasificado a los seres humanos como pertenecientes a tres razas: la raza negra, raza blanca y la raza asiática. Sin embargo, se habla de etnias dentro de estas razas. Así, no tienen las mismas características aquellos hispanos que vivan en Sudamérica, Estados Unidos o México. Aún se desconoce qué elementos, si geográficos, genéticos o demográficos, son los que influyen para que, perteneciendo a una misma raza, las enfermedades tengan características distintas.¹⁴

Por ejemplo, se ha descrito clásicamente una mayor incidencia y prevalencia de glaucoma entre personas de raza negra. En el *Baltimore Eye Survey*, que analizaba datos epidemiológicos en población de EE.UU., se observó que existía una prevalencia 4,3 veces mayor en raza negra respecto a raza blanca, encontrando más campos visuales con defectos glaucomatosos, mayor número de asimetrías de excavación, índice copa/disco mayor de 0,8, entre otros.¹⁵ En estudios más actuales, parece que estas diferencias se mantienen.⁷ Sin embargo, existen diferencias en la prevalencia si comparamos la población de raza negra, variando desde un 2,8% en población del sur de África, hasta un 8,76% en población afro-caribeña.¹⁶

Las diferencias raciales étnicas y raciales también influyen en el tipo de glaucoma que presenta dicha población. La prevalencia de los glaucomas oscila entre el 2,1% y el 5%,¹⁷ encontrando diferencias entre las distintas regiones de Asia, pero también se encuentran diferencias entre las zonas urbanas (2,04%) frente a las rurales (0,86%), algo que a su vez se piensa que puede estar influido por la mezcla poblacional, entre otros factores. Además, influye en el tipo de glaucoma: la prevalencia de GPAC es mayor que en otras poblaciones, bien por configuración anatómica u otros factores

epidemiológicos. No obstante, se ha visto que el GPAA sigue y seguirá siendo el glaucoma más frecuente.^{18,19}

B. Sexo

El sexo es otro marcador de riesgo. Los estudios de prevalencia varían, habiéndose descrito una mayor presencia en mujeres que hombres, existiendo hipótesis de la causa subyacente, tanto respecto a la forma anatómica, como a una posible influencia hormonal. Sin embargo, en los meta-análisis realizados más recientemente, parece que es más frecuente en hombres que en mujeres.^{6,20}

Las diferencias que se encuentran entre estudios pueden deberse a varios factores. Un factor de confusión podría ser el tipo de glaucoma: se ha observado una mayor prevalencia de glaucomas por cierre angular en mujeres, probablemente por una longitud axial más corta con un grosor de cristalino similar a la media. Por el contrario, aunque en los GPAA el género no se ha considerado como un factor de riesgo, sí que se han observado diferencias de prevalencia en los glaucomas PSX y en los glaucomas por dispersión de pigmento (PDG), siendo más frecuentes en mujeres y hombres, respectivamente.²¹

C. Edad

Casi todos los estudios coinciden en que la incidencia y prevalencia de los glaucomas, sobre todo los GPAA, aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años. En algunos grupos étnicos, la edad puede ser hasta siete veces más alta tras los 60 años de edad. Esto está descrito clásicamente por artículos como el *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* o el *Early Manifest Glaucoma Trial*,²² entre otros.

La edad tiene varios elementos que podrían influir en la mayor prevalencia de glaucoma. La presión intraocular aumenta con la edad, pero no parece ser la única explicación para el aumento de la incidencia, ya que, en sujetos como los japoneses, la PIO no aumenta con la edad en los sujetos sanos japoneses y sí la incidencia del glaucoma.²³ Las últimas teorías que apuntan a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad que pueden dar una explicación a estos hechos.

D. Lámina cribosa

La lámina cribosa es una estructura tridimensional, porosa y elástica, formada por tejido conectivo, encargada de dar soporte estructural y nutricional a los axones de las

células ganglionares, en su salida del globo ocular hacia el sistema nervioso central.²⁴ Se trata de una estructura peculiar, con un grosor más fino que la esclera, y que sin embargo debe soportar cambios en la presión sin transmitir esa deformación a las fibras nerviosas.

La lámina cribosa sigue despertando un gran interés en el entendimiento y seguimiento del glaucoma, como prueba que haya un interés en conocer aún mejor su ultraestructura, con sistemas de imagen aún en desarrollo.²⁵ Su morfología y cambios están influidos por dos presiones contrapuestas, la presión intraocular, y la proveniente por el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, los más interesantes, desde el punto de vista del seguimiento de la enfermedad, son aquellos producidos por la PIO, dado que se han observado, hasta la fecha de manera transversal²⁴ y en el futuro de manera longitudinal, cambios que permiten evaluar la presencia y progresión del glaucoma, como el adelgazamiento de la porción prelaminar, una mayor curvatura posterior, o los defectos en la lámina cribosa, entre otros.²⁶

La lámina cribosa, como otras estructuras oculares, presenta modificaciones asociadas al envejecimiento, como un aumento de la cantidad de colágeno, elastina y proteoglicanos, pero también un *crosslinking* como resultado de la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada. Junto con modelos computacionales de elementos finitos, se ha observado que estos cambios hacen que el NO sea más susceptible a los cambios de presión.²⁷

E. Historia familiar

La historia familiar juega un papel importante en el glaucoma. El primer avance al respecto fue estudiar la correlación familiar y el glaucoma. Aunque hay estudios que encuentran las primeras asociaciones a finales del siglo XIX, Becker y colaboradores fueron de los primeros en estudiar no solo la asociación, sino además cuáles de todos los elementos en el diagnóstico del glaucoma pudieran ser detectados con mayor premura, como la presión intraocular o la salida del humor acuoso.²⁸

Es difícil saber el papel exacto de la herencia genética en el glaucoma. Se estima que entre el 15-25% de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de haber padecido la enfermedad. Algunos autores han encontrado que puede ser aproximadamente del 16,4%.²⁹

Haciendo referencia nuevamente a los pacientes con GPAA, el riesgo de desarrollar glaucoma aumenta en pacientes de más de 40 años. Aunque los defectos genéticos mayores podrían causar glaucoma, se desconoce la proporción de pacientes con uno o varios genes mayores entre toda la población glaucomatosa. A pesar del progreso en la

identificación de los genes implicados en este y otros tipos de glaucoma, el entendimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes aún está limitado. Esto es, en parte, debido a que cada gen contribuye de manera parcial al conjunto de todo un fenotipo, por lo que el poder desvelar el papel que tiene cada uno de estos genes y de sus mutaciones y, por tanto, qué función tiene en las vías de regulación de la presión intraocular y en la supervivencia de las células ganglionares, aún es complejo.

A pesar de esto, se han identificado varios genes y sus mutaciones. Se han descrito múltiples loci que podrían estar implicados en la patogenia del GPAA, aunque no se han identificado todos los genes asociados. El primer gen en identificarse fue el MYOC/TIGR,¹ en el cromosoma 1, aunque se han descubierto muchos otros como el LMX1B,³⁰ PITX2,³¹ CYP1B1 en el adulto,³² OPTN,³³ o WDR36,³⁴ entre otros.

En un esfuerzo por encontrar más genes implicados, los estudios GWAS (del inglés *genomic-wide association study*) buscan polimorfismos de un solo nucleótido en bases de datos de casos y controles asociados a un determinado fenotipo. Así, se han descubierto estos polimorfismos en genes como CAV1/CAV2, CDKN2B, TMOC1, FNDC3B, AFAP1 o ABCA1, entre otros. De muchos de estos genes se sabe que participan de algún modo tanto en el desarrollo como en la homeostasis de la malla trabecular, células ganglionares, control de la PIO, etc., aunque se desconoce exactamente cómo estas variaciones influyen en la aparición o en la severidad del glaucoma.^{35,36}

2. Factores de riesgo.

A. Oculares.

PIO

Los grandes estudios epidemiológicos definieron que la PIO media estaba en un valor aproximado de 15,5 mm Hg con una desviación estándar de 2,6 mm Hg, definiendo como valores de “normalidad” los comprendidos en ± 2 DE, esto es, entre diez y 21 mm Hg, sobre todo en adultos de más de 40 años. Sin embargo, se descubrió que la distribución no era puramente gaussiana, con una ligera desviación hacia presiones más altas (Figura I).¹

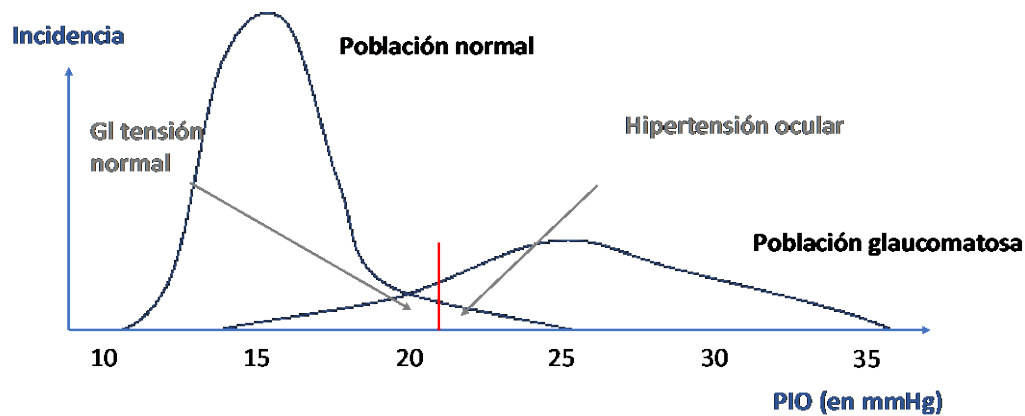


Figura I. Distribución de la PIO en población normal y glaucomatosa. Fuera del rango de valores de PIO considerados como “normales” (15,5 mm Hg \pm 2 DE), si el paciente padece glaucoma con valores situados dentro de los valores “normales”, se considerará sujetos con “glaucoma de tensión normal”, mientras que los sujetos con presiones situadas por encima de 21 mm Hg, si no padecen glaucoma, se consideran “hipertensos oculares”. Adaptado de: Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. En: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996;887-899.

Además, se ha observado que la presión intraocular no es constante a lo largo del día, siendo más baja al final del día, y presentando los valores más altos al final de la madrugada (Figura II).³⁷

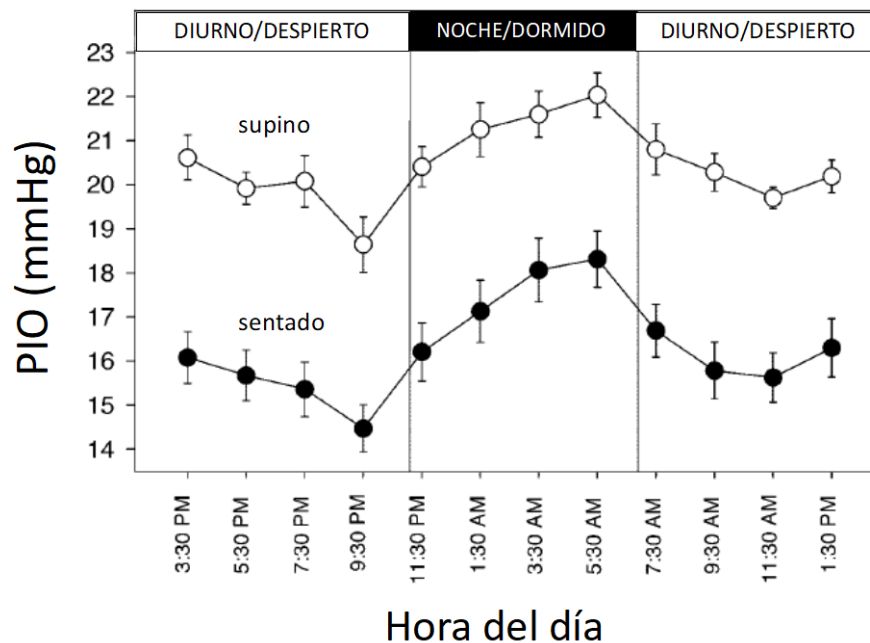


Figura II. Variación de la PIO a lo largo del de las 24h del día en sujetos sanos, tomada con el sujeto sentado (puntos negros) y en decúbito (puntos blancos). Adaptado de: Liu JH, Bouligni RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4439-4442.

La relación entre el aumento de la PIO y el glaucoma no siempre ha sido tan clara. El hecho de ser el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa ha sido objeto de debate, pero los estudios demuestran esta relación: por una parte, los estudios epidemiológicos han demostrado que cuanto mayor sea la presión, mayor riesgo de glaucoma, presentando un riesgo relativo entre ocho y 15 veces mayor respecto a los sujetos normales.³⁸ Además, la reducción de la presión intraocular disminuye a la mitad el riesgo de progresión a glaucoma, frente a no tratar.³⁹

Longitud axial

Parece haber una relación entre la longitud axial y el tipo de glaucoma que padece el paciente. Habitualmente, se ha descrito una mayor prevalencia de glaucoma de ángulo cerrado en pacientes hipermétropes, aunque no exclusivamente.

La asociación que se ha estudiado más ampliamente es entre el glaucoma y la miopía. Los miopes parecen padecer mayor riesgo de glaucoma entre dos y tres veces más, respecto a los emétopes, siendo incluso mayor empleando pruebas de diagnóstico precoz en altos miopes.^{40,41} Existen múltiples sesgos que podrían generar artefactos en los resultados de los estudios: es conocido que, en los ojos más miopes, el disco óptico es más grande y no siempre se ajusta el cociente excavación/papila, y un NO algo más oblicuo; además, los ojos miopes presentan un grosor menor de la RNFL, y probablemente en conjunción, pueden presentar defectos campimétricos similares a los del glaucoma. Sin embargo, se ha visto que existe un riesgo incrementado a medida que es mayor la magnitud de la miopía. La teoría de que los pacientes miopes podrían presentar niveles mayores de PIO no parece ser tal, teniendo en cuenta que no parece haber diferencias clínicamente significativas;⁴⁰ además, no se ha encontrado una relación inversa en el supuesto de que se sobre tratarán a los pacientes miopes.⁴²

Existen teorías sobre cuál es la causa de esta asociación. Por una parte, se postula que los ojos miopes sufren en mayor medida las fuerzas de cizallamiento a nivel de la lámina cribosa, y un mayor arqueamiento de la membrana de Bruch; por otra parte, podría haber una mayor susceptibilidad a la PIO en un nervio óptico cuyo grosor de la RNFL fuera menor asociado a la mayor longitud axial.⁴³

Espesor e histéresis corneal

El espesor corneal es considerado un factor de riesgo para el glaucoma. En el OHTS, en uno de los análisis, se describió el espesor corneal central (ECC) como un factor de riesgo, encontrando mayor riesgo de padecer glaucoma con córneas más finas, e

incluso como factor independiente de la PIO.³⁹ Estos hallazgos fueron encontrados posteriormente por Medeiros y colaboradores en glaucomas preperimétricos.⁴⁴

No queda claro, sin embargo, cuál es el papel del espesor corneal en la patogenia del GPAA. Se ha postulado, por ser el tonómetro de aplanamiento el patrón oro para la medición de la PIO, que el espesor corneal podría ser un artefacto, ya que se sabe que las córneas más finas pueden arrojar cifras de PIO inferiores, no reales, que generen una impresión errónea de un buen control de la presión. Sin embargo, se ha teorizado que un menor espesor corneal puede ser inherente a un mayor riesgo de padecer glaucoma, observando una menor perfusión tras tratamiento en pacientes con menor espesor corneal.⁴⁵ Esto podría además justificar las diferencias raciales y étnicas en la gravedad del glaucoma.⁴⁶

Existe otro elemento, algo más reciente, que se ha asociado al riesgo de glaucoma. La histéresis corneal, haciendo referencia a sus propiedades viscoelásticas, expresa la capacidad de la córnea de recuperar su forma tras haber sido sometida a una fuerza. La controversia de su papel en el glaucoma es aún mayor, aunque parece que una menor histéresis implica mayor riesgo de padecer glaucoma y de progresión campimétrica que el espesor corneal,^{47,48} además de ser un factor de riesgo independiente de la excavación papilar.⁴⁹

B. Sistémicos

Diabetes mellitus

Parece que existe una relación directa entre la diabetes y el desarrollo de glaucoma, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo del glaucoma aún es un tema controvertido. Según un reciente meta-análisis, los pacientes con DM pueden presentar un OR de hasta cuatro veces superior de padecer glaucoma. A pesar de la fortaleza de este tipo de estudios, la determinación del riesgo sigue estando basada en estudios que presentan limitaciones: la inconsistencia de la definición de glaucoma, la auto-notificación de la enfermedad o la variedad en la metodología, entre otros. Además, existen múltiples teorías del mecanismo por el cual es más frecuente el glaucoma en pacientes diabéticos, como un mayor riesgo de daño neuronal por exposición a niveles prolongados de hiperglicemia, o la disminución en la capacidad de la autorregulación del flujo sanguíneo, entre otros.⁵⁰

Tensión arterial

Durante años, se ha debatido entre la teoría vascular y mecánica en la etiopatogenia del glaucoma. Aceptado el hecho de que ninguna de las dos teorías explique por sí sola el daño glaucomatoso, existe controversia entre el papel de la tensión arterial y el

GPAA. Existen varias teorías sobre como la HTA, el aumento de la presión sistólica y la diastólica pueden influir en el desarrollo del GPAA. Por una parte, el incremento de la presión arterial puede generar un aumento de la PIO, tanto por el incremento en la producción del humor acuoso, como por la dificultad a la salida debido a un aumento de la presión venosa episcleral.⁵¹ Por otra parte, la HTA puede generar microangiopatía y, por tanto, mala regulación de la perfusión del nervio óptico debido al daño del sistema nervioso autónomo.⁵²

Sin embargo, estos hallazgos no siempre se cumplen. Por una parte, se ha observado que la PIO genera mayor daño retiniano, probablemente por un daño mecánico sobre las fibras nerviosas que la perfusión vascular por sí sola no podría justificar.⁵² Además, en un meta-análisis, se observó que mientras que en GPAA con PIO elevada sí existe relación entre la tensión arterial y el glaucoma, la HTA no parece afectar al NTG.⁵³

Los meta-análisis llevados a cabo revisando la evidencia publicada hasta la fecha, muestran un RR de entre 1,16 y 1,22 veces a favor de la asociación entre la HTA y el GPAA. Sin embargo, los estudios incluidos son en su mayoría estudios trasversales, careciendo de un análisis temporal que pudiera afianzar aún más la asociación entre ambas.^{51,53}

Una teoría aceptada es que la tensión arterial tanto alta como baja pueden generar una mayor progresión en el glaucoma. Se ha observado que existe una mayor progresión campimétrica en aquellos pacientes que presentan un descenso nocturno mayor del 10% en la presión sistólica o diastólica (OR de 3,22 y 2,09, respectivamente).⁵⁴ Esto podría justificar, además, la progresión glaucomatosa en ciertos pacientes con HTA, ya que se ha estudiado poco el efecto que puede tener un sobretratamiento de la presión arterial y el efecto que podría tener sobre un descenso excesivo no deseado durante el periodo nocturno.⁵¹

Migraña y espasmo vascular

La isquemia secundaria a la constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso. Durante un ataque migrañoso, se ha observado que se producen cambios en la vascularización no solo a nivel del sistema nervioso central, sino en extremidades y a nivel ocular. Se han observado cambios que afectan a la vascularización retiniana, cabeza del nervio óptico y coroides, entre otros. Además se ha observado, en pacientes previamente diagnosticados de glaucoma, que la presencia de defectos focales en el nervio óptico está asociada a una mayor prevalencia de migraña y vasoespasmo.^{55,56}

La asociación entre migraña y glaucoma es positiva, aunque existe controversia respecto al tipo de glaucoma que presenta una asociación mayor. En el estudio Blue

Mountain, encontraron que, cuando se estratificaba por edad, existía una OR mayor en los pacientes con glaucoma y migraña, aunque solo era significativo para los pacientes con glaucoma de PIO elevada.⁵⁷ Sin embargo, se ha encontrado que parece ser más frecuente en pacientes con NTG, probablemente como otra manifestación dentro de un grupo de enfermedades que se caracterizan por vasoespasmo, migraña, NTG o Raynaud, entre otros, mostrando la compleja interacción entre los distintos factores y el desarrollo de glaucoma.^{55,58}

Síndrome de apnea e hipoapnea del sueño

El síndrome de apnea e hipoapnea del sueño (SAHS) se ha relacionado con patología del nervio óptico. Existen varias teorías por las cuales podría resultar dicho daño: hipoxia directa; variaciones en la presión arterial y en la aterosclerosis – se ha relacionado el índice de apneas con progresión de las placas de ateroma, peor autorregulación a nivel de la cabeza del nervio óptico, y un desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, por daño a nivel endotelial. En todas esas teorías hay estudios que encuentran diferencias y otros que no.⁵⁹

Existe más evidencia a favor de otras patologías del nervio óptico, como la neuropatía óptica isquémica no arterítica o el papiledema secundario a hipertensión craneal benigna.⁶⁰ Existen varios estudios que encuentran una prevalencia mayor de glaucoma tanto GPAA como NTG,^{61,62} incluso correlacionando con la PIO o un mayor daño campimétrico. Sin embargo, una de las series publicadas más larga, encontró que no había mayor tasa de incidencia para ningún tipo de glaucoma.⁶⁰ En muchos de estos estudios no se realiza un análisis multivariante para detectar posibles factores de confusión, por lo que incluso en los meta-análisis, los resultados podrían estar sesgados a favor de una incidencia mayor de SAHS y glaucoma.⁶³ Además, se han realizado estudios valorando las diferencias de grosor de capa de fibras en pacientes con y sin SAHS, encontrando resultados opuestos.^{59,64} Actualmente, se postula que probablemente exista una mayor relación entre el NTG y el SAHS respecto al GPAA, aunque se necesitan estudios prospectivos que confirmen la causalidad entre ambas entidades.⁵⁹

II. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

El estudio del glaucoma debe iniciarse con la comprensión de las particularidades del humor acuoso.

La visión normal solo se puede entender con la transparencia de las estructuras oculares que permiten el paso de luz a su través (la córnea y el cristalino). La función del humor acuoso es aportar los nutrientes necesarios para el metabolismo de estas estructuras avasculares. Este líquido aporta oxígeno, metabolitos y bicarbonato y ácido ascórbico para tamponar los iones hidrógenos generados por la glucólisis anaerobia.

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares, a nivel de la cámara posterior, pasa a la cámara anterior, bañando todas estas estructuras. Para su renovación, tan importante es su formación como el drenaje, a nivel de la cámara anterior, a través de la malla trabecular, pasando por el canal de Schlemm y posteriormente por el sistema venoso a nivel episcleral. No es la única vía, sino que parte del drenaje se produce por la vía uveoescleral, a nivel del iris y cuerpo ciliar, hacia el espacio supracoroideo.

En los glaucomas, como conjunto de enfermedades, ocurre un desequilibrio entre esta tasa de formación de humor acuoso (HA), y el drenaje del mismo, generando un aumento de la PIO, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la neuropatía glaucomatosa. En este capítulo, se describirá el proceso de formación, regulación, mecanismos de drenaje y los procesos patológicos que podemos encontrar a este nivel.

I. Formación y composición del humor acuoso

El humor acuoso se produce a nivel de los procesos ciliares. Se estima que existen en torno a 80 procesos ciliares, formados por un epitelio de doble capa, no pigmentado y pigmentado, nutrido por capilares arteriales fenestrados que parten del círculo mayor arterial del iris.¹

El epitelio de los procesos ciliares tiene dos funciones. Por una parte, la secreción del humor acuoso, y por otra, el mantenimiento de una composición del HA distinta al de otros fluidos del cuerpo, para mantener sus propiedades, esto es, la barrera hemato-acuosa. La producción de humor acuoso se produce mediante tres mecanismos:^{1,65}

- **Secreción activa**. Ocurre a nivel del epitelio del cuerpo ciliar. Se trata de un proceso con gasto energético, relacionado con la actividad de la anhidrasa carbónica II. No se conocen todos los iones asociados a este proceso, pero se sabe que el Na^+ , K^+ , Cl^- y el HCO_3^- están implicados.
- **Difusión simple**. La difusión implica el paso de iones como el sodio a través de una membrana, hacia el lado de menor carga potencial.

- **Ultrafiltración.** Se trata del componente no enzimático de la formación del humor acuoso que depende tanto de la PIO, presión sanguínea y presión osmótica de la sangre a nivel del cuerpo ciliar.

Durante años, se pensó que la formación del humor acuoso dependía hasta en un 70-80% de la ultrafiltración del plasma.⁶⁶ Sin embargo, hoy se conoce que la mayor parte del proceso se produce mediante secreción activa, lo que refleja la importancia de su regulación para mantener el humor acuoso y por tanto la vía óptica en unas condiciones óptimas.⁶⁷

Como se ha comentado, los procesos ciliares están formado por un epitelio bicapa de células no pigmentadas (ENP) y pigmentadas (EP), y el estroma. Ambos epitelios están yuxtapuestos por sus membranas plasmáticas apicales, por lo que la membrana plasmática basal del pigmentado está en contacto con el estroma, mientras que la del no pigmentado está en contacto con el humor acuoso en la cámara posterior. A intervalos, están separadas por espacios intercelulares discontinuos, denominados canales ciliares. Entre ambos epitelios, existen uniones gap que comunican las células; además, en el ENP, cerca del extremo apical, existen uniones estrechas que son las que forman la barrera hemato-acuosa, impidiendo el paso de proteínas y otras macromoléculas hacia la cámara posterior.⁶⁵ Si bien a nivel del iris son los vasos los que bloquean el paso de ciertas sustancias, los vasos fenestrados del cuerpo ciliar sí permiten que haya ciertas proteínas a nivel del estroma, y que sea el ENP el que frene la permeabilidad de dichas moléculas.⁶⁸

El HA se secreta a una tasa de 2-3 μ l/min. El volumen aproximado de la cámara posterior es de 0,06 ml, mientras que el de la cámara anterior es de 0,25 ml. Para conseguir una renovación completa del humor acuoso de la cámara anterior, se conseguiría en unos 120 min. Se sabe además que sigue un patrón circadiano, siendo por la noche aproximadamente la mitad del día y, además, la producción de humor acuoso cae entre un 2,4% y un 3,2% por cada década.

Los componentes del humor acuoso son similares a los del plasma, aunque no en las mismas proporciones. Los niveles de Na^+ , Cl^- y ácido ascórbico son mayores que los del plasma, mientras que los niveles de HCO_3^- y glucosa parecen ser ligeramente inferiores.⁶⁷ Esto se consigue mediante sistemas selectivos de transporte activo. La distribución de estos sistemas a través de las membranas de ambas capas epiteliales es lo que determina una secreción neta unidireccional desde el estroma hacia la cámara posterior, constituida por tres pasos:⁶⁵

- Recogida de agua y solutos desde el estroma
- Paso de las células del EP al ENP
- Secreción de estos solutos y agua hacia la cámara posterior.

Además, se ha observado que la secreción del epitelio ciliar no se limita a los iones y agua, sino que también secreta una serie de proteínas, demostrado mediante la detección de RNA mensajero de:⁶⁵

- Proteínas plasmáticas (componente C4 del complemento, α 2-macroglobulina o selenoproteínas, entre otros)
- Proteinasa
- Componentes del ciclo visual, como la proteína CRALBP
- Factores neurotróficos
- Enzimas procesadoras de neuropéptidos (secretogranina II, neurotensina)
- Hormonas y péptidos bioactivos (péptido natriurético atrial y cerebral)

Las proteínas están presentes en el humor acuoso en una proporción de 1/500 respecto al plasma. De entre todas las clases de proteínas, desde los subtipos de factor de crecimiento endotelial a apolipoproteínas, las más frecuentes son la albúmina y la transferrina, que suponen hasta un 50% del contenido de proteínas.

II. Regulación de la formación del humor acuoso

La regulación de la formación del humor acuoso es compleja y no se conoce en su totalidad. Sin contar con la acción de los fármacos, podemos encontrar tres fuentes principales de regulación.⁶⁹

1. Regulación vía perfusión ciliar

Una de las teorías es relativa a la perfusión a nivel del cuerpo ciliar. Aunque las teorías se han probado en modelos animales, se ha observado que en otras especies existe una presión arterial media y un tiempo máximo, superado el cual, sí existe un descenso en la producción de humor acuoso. En monos, se estima que esta presión está por debajo de los 70 mm Hg de presión arterial media.

Un hallazgo interesante respecto al flujo sanguíneo es que parece que sí influye más los niveles de O₂ aportados. Incluso cuando el flujo ciliar permanece intacto, sí se produce una disminución de la formación de HA. El efecto inverso, esto es, una hiperoxia, no parece sin embargo tener el efecto de aumentar la producción, sino más bien disminuirla, aunque el mecanismo subyacente no está del todo claro.

2. Regulación neurohumoral

La regulación neurohumoral tampoco es del todo conocida. Se ha observado que, a pesar de la administración de hexamethonium, aunque se produzca una

vasoconstricción, no se altera la producción de humor acuoso. Se ha observado que los pacientes que tienen síndrome de Horner o carecen de suprarrenales, tampoco tienen afectada la producción de humor acuoso. Sin embargo, la presencia de receptores beta, y su bloque farmacológico, hacen pensar que existe algún tipo de influencia adrenérgica a este nivel. Se ha observado que la estimulación del epitelio ciliar mediante péptido intestinal vasoactivo o los receptores β_2 adrenérgicos aumentan la producción del humor acuoso vía adenilato ciclasa, mientras que su inhibición por los receptores α_2 o el neuropéptido Y, disminuyen su producción. Incluso, el sistema parasimpático, puede presentar ambas respuestas en función de la frecuencia de estimulación.⁷⁰

3. Regulación por la presión intraocular

En 1981, Moses publicó una gráfica explicando la relación de la PIO y la producción del humor acuoso. En su momento no explicó la ecuación que le llevó a hacer esta predicción, y aún hoy, se ha confirmado su predicción gracias a simulaciones computarizadas y no mediante un modelo experimental. Respecto a la PIO, parece que, a medida que aumenta, la producción desciende muy ligeramente, hasta llegar a un punto crítico, por encima del cual se produce un descenso brusco de la producción. Las explicaciones a este comportamiento, aún hoy, son meras teorías.

III. Drenaje del humor acuoso

La PIO depende, como se ha visto, de la producción a nivel del cuerpo ciliar. La otra pieza clave, fundamental en el glaucoma, es la salida del humor acuoso. Esta se produce a nivel de la cámara anterior por dos vías. La primera, la más importante, la *vía convencional o trabecular*; y la *vía uveoescleral o alternativa*. La vía convencional es la más importante en condiciones fisiológicas, pues constituye hasta un 90% del drenaje del humor acuoso. La salida de HA a este nivel se produce atravesando la malla trabecular, el conducto de Schlemm, los canales colectores y llega hasta las venas acuosas. Pasado este recorrido, el HA drena en el sistema venoso episcleral. En la vía alternativa, en cambio, el humor acuoso difunde a través del espacio intersticial de las fibras del músculo ciliar (dado que no existe revestimiento endotelial a este nivel), llegando hasta el espacio supracoroideo hasta llegar a los capilares del cuerpo ciliar o los vasos linfáticos de la órbita. Aunque es una vía utilizada en la terapéutica del glaucoma, se estima que es responsable de entre un 4% y un 14% del drenaje total. En los siguientes apartados, se detallarán algunas particularidades de ambas vías.⁷¹

1. Vía convencional⁷²

El inicio del drenaje del humor acuoso por la vía convencional comienza en la malla trabecular. A nivel del limbo esclerocorneal, de dos milímetros de ancho, encontramos una parte externa y otra interna, el *surco escleral interno*. Si se realizara un corte anteroposterior, veríamos que en el surco se encuentra la malla trabecular y el canal de Schlemm. El estroma escleral se proyecta desde detrás hacia delante en la córnea, formando la transición esclerocorneal, en la que las fibras de colágeno se van haciendo de diámetro inferior y un orden más homogéneo. Hacia el interior, la esclera forma una proyección, el espolón escleral, sirviendo de anclaje para la malla trabecular por delante y al músculo ciliar en la parte posterior.

La *malla trabecular*, como se ha explicado, se encuentra alojada en el surco escleral interno. Está formada por láminas de tejido conectivo y fibras elásticas, y recubierta por células planas que yacen sobre la membrana basal. Las fibras están unidas entre sí, formando varias capas, y una estructura porosa con el propósito de filtrar el humor acuoso. Estos haces se proyectan hacia delante hasta la membrana de Descemet, o lo que en gonioscopia se ha denominado como línea de Schwalbe, y hacia atrás se une al cuerpo ciliar e iris, y también al espolón escleral. Recientemente se ha descubierto que efectivamente, a nivel de la capa de Descemet, existe una relación entre los haces de la malla trabecular y la córnea. Se ha observado que la recién descubierta capa de Dua o membrana predescemética, se continúa y se subdivide formando los haces de la malla, con predominio de colágeno tipo VI y laminina.⁷³

Por los cortes histológicos, se sabe que el diámetro anteroposterior del conducto de Schlemm es menor que la malla trabecular, por lo que hay una porción de esta última, la más anterior, menos pigmentada en la visualización del ángulo, que no tiene función de filtración. En esta región se ancla a la esclera y línea de Schwalbe, y su estructura no es porosa como en la parte filtrante. Se ha estudiado esta estructura anatómica, y se ha descubierto la presencia células madre en dicha región. Uno de los fenómenos observados es que las células de la MT tienen una función fagocítica y de remodelado de la MT, para eliminar los residuos posibles acumulados. Se ha visto que, con la edad, se pierde gran parte de esta celularidad, aunque no tanta a nivel yuxtacanalicular. Al descubrirse estas células pluripotenciales, se ha propuesto que esta región podría ser la encargada de la renovación de esta MT, por lo que la repoblación de las caras más internas (hacia la cámara anterior) podría ser una futura diana terapéutica.⁷⁴

La MT está formada por tres estructuras diferentes. La más interna, la malla uveal, está compuesta por unas tres capas de lamelas, y se extiende desde el cuerpo ciliar hasta la membrana de Descemet. La siguiente capa, más profunda, es la corneoescleral, que consta de ocho a 15 capas, de mayor grosor que las uveales. Se extiende desde el

espolón escleral a la pared lateral del surco escleral interno. Por último, la más profunda, la yuxtacanalicular, está en contacto con la pared interna del conducto de Schlemm. Esta subcapa tiene un grosor de unas 20 μm y no está organizada en lamelas como tal, sino que está formada por un tejido conectivo laxo de matriz fibrilar extracelular y de dos a cinco capas de células dispersas entre ellas. A pesar de su distribución menos organizada respecto a las previas, se considera que la mayor resistencia al flujo del humor acuoso lo encontramos a este nivel.

A. Tejido trabecular

Las lamelas tanto de la capa uveal como de la corneoescleral están formadas por fibras densas empaquetadas, constituidas por colágeno y fibras elásticas. Existe un predominio de fibras de colágeno sobre todo de tipo I y III, aunque también existen las de tipo VI como se ha nombrado previamente. En el núcleo de los haces encontramos fibras elásticas; estas se diferencian de las de otros tejidos del resto del cuerpo en tanto que contienen una mayor cantidad de material electrodenso. Además, están rodeadas por una vaina que se engruesa con la edad, y este material se acumula, denominado en inglés como *“long-spacing collagen”*, entre las fibras elásticas y las células que rodean a los haces trabeculares. Las láminas trabeculares están rodeadas a su vez por las células trabeculares, un endotelio plano continuidad del corneal, que reposa sobre una membrana basal rica en colágeno tipo IV y laminina. Entre los haces y las células trabeculares, en conjunto forman una estructura tridimensional porosa por la que fluye el humor acuoso. Estas células tienen capacidad de fagocitosis y, de hecho, se considera que las partículas pigmentadas detectadas en estas células probablemente deriven del iris, como parte de un mecanismo de autolimpieza. Lo que se ha observado es que la distribución del pigmento no es homogénea, y que parecen estar más acumuladas cerca de las zonas con mayor número de canales colectores.

B. Tejido yuxtacanalicular

El tejido yuxtacanalicular tiene particularidades que lo diferencian de la estructura ordenada que suponen la malla trabecular uveal y corneoescleral. Las células trabeculares a nivel yuxtacanalicular forman una estructura más laxa, y están rodeadas de una matriz extracelular que contiene tejido fibrilar conectado a las células endoteliales del conducto de Schlemm. A pesar de su estructura más desorganizada, es suficientemente poroso como para permitir el paso de humor acuoso a su través. Este tejido presenta, entre otras, fibras elásticas tangenciales al conducto de Schlemm, aparentemente formadas por colágeno tipo VI. Además, encontramos proteoglicanos, trombospondina, y miocilina. No obstante, el descubrimiento de todos estos complejos proteicos no ha permitido, sin embargo, saber la función de cada uno de ellos.⁷²

Debido a la porosidad, no parece que exista una resistencia significativa al paso del humor acuoso a nivel de las porciones uveal y corneoescleral, tanto por estudios experimentales como por cálculos empleando la ley de Poiseuille.⁷⁵ Sin embargo, parecen existir evidencias respecto a la presencia de una mayor resistencia al paso del HA a nivel de la malla yuxtacanalicular y pared interna del conducto de Schlemm.⁷⁶

C. Conducto de Schlemm

El conducto de Schlemm es un vaso modificado, aplanado, de 370 μm de diámetro, que se extiende alrededor de la circunferencia del limbo. Este se encuentra situado entre el estroma limbar y la malla trabecular, como se describió en el apartado anterior, en contacto con el tejido yuxtacanalicular. Su pared está formada por células endoteliales, lámina basal discontinua y una capa fina de tejido conectivo.

La pared interna del conducto, la más cercana al tejido trabecular, presenta un endotelio muy delgado. Aunque parece que hay variaciones en función del procesamiento de la muestra, parece existir una serie de vacuolas que tienen una conexión directa con el tejido trabecular, y poros de 0,6 a 3 μm de diámetro. Aún hoy, no está clara ni la estructura ni todas las funciones, ni la contribución exacta a la resistencia a este nivel. Durante años, se estimó la resistencia al flujo al humor acuoso en torno al 10% del total. Esto se vio que no era así, por un error experimental. Cuando se intenta reproducir el modelo de drenaje, se ha observado que existe un descenso en la densidad de poros a nivel de la pared interna, aunque se estimó en torno a 600-900 mm^2 .⁷⁷

En estudios más recientes, se ha observado que estas células endoteliales presentan un gradiente de presión basal, similar al endotelio de los vasos linfáticos. Se ha visto también que las vacuolas podrían no ser en sí una estructura celular, sino deformaciones de la pared interna para crear un espacio entre esta y las estructuras de la matriz. Además, se han observado dos tipos de poros: los poros B, que resultarían de un ensanchamiento de las uniones intercelulares; y los poros I, que podrían formarse a partir de la fusión en puntos determinados, de ambas paredes de la célula endotelial.⁷⁸ Por último, se observó un posible aumento de la rigidez a este nivel, fruto del resultado de la también aumentada rigidez a nivel trabecular.

Si existen dudas sobre cómo funciona la pared interna, se desconoce aún más de la pared externa. Se sabe que consta de una membrana basal continua, cuerpos de Weibel-Palade – implicados en otros endotelios a nivel sistémico en la regulación de la homeostasis, inflamación y factores de coagulación, y una distribución estrellada de los filamentos de actina.⁷⁸ A partir de esta pared se originan de 25 a 35 canales colectores, que se unen a las venas profundas del limbo, pasando luego por estroma

limbar, venas episclerales y posteriormente al sistema venoso (ciliares anteriores y oftálmica superior, y acabando en el seno cavernoso).

Parece que el proceso de drenaje del humor acuoso tiene una influencia contráctil. Las fibras musculares del músculo ciliar forman una estructura similar a tendones en la región de su inserción más anterior, en el espolón escleral, o continúan con la matriz extracelular de la malla trabecular. De esta manera, las contracciones del músculo ciliar tirarían del espolón en dirección posterior, ampliando los espacios trabeculares, induciendo cambios en la geometría de la malla trabecular que reducirían la resistencia al flujo del humor acuoso. Además, existe otra población de células contráctiles en esta área, que muy probablemente afecta al tono de la malla trabecular.⁷⁹ Estas células del espolón escleral poseen numerosos filamentos de actina, caracterizada como actina de músculo liso α , y que generalmente expresan un fenotipo tipo miofibroblasto. Estas células del espolón escleral forman contactos tipo tendón con las fibras elásticas del espolón, que a su vez se continúan con las fibras elásticas de la malla y el plexo cribiforme del tejido yuxtacanalicular. Así, los cambios en el tono de estas células podrían modular la resistencia al flujo del HA alterando la arquitectura de las vías de drenaje de la malla trabecular. Su acción parece ser la opuesta a la realizada por el músculo ciliar, que aumentaría la resistencia al flujo.

La vía convencional de drenaje del humor acuoso participa en la salida de aproximadamente el 80% del drenaje de la cámara anterior, y como ya se ha mencionado, su flujo es presión dependiente.

2. Vía no convencional

La vía no convencional, también denominada vía uveoescleral, permite también el drenaje de humor acuoso. Parece que esto ocurre por el paso del HA a través del músculo ciliar, para posteriormente dirigirse al espacio supraciliar y al supracoroideo. Mientras que, en uno de los modelos animales más estudiados en esta vía, el mono *cynomolgus*, presenta espacios entre los haces musculares, parece que en los seres humanos estos “huecos” están cubiertos de tejido conectivo. Esto no es una limitación para que se haya observado que se produce el drenaje hasta llegar a los espacios perivasculares transesclerales hasta llegar a los plexos venosos.

Son varios los factores que producen variaciones en el porcentaje total de drenaje. Por una parte, aunque inicialmente se estimaba en torno a un 20% el drenaje por esta vía, se ha visto que hay variaciones que oscila entre un 12 y un 54% de la salida de acuoso.⁸⁰ Una posible fuente de error en la estimación inicial es que se ha observado, posteriormente, que la cantidad de tejido conectivo presente entre los haces de tejido

muscular, aumenta hasta casi un 50% en sujetos de más de 60 años frente a un 20% de ojos más jóvenes.⁸⁰

Por otra parte, es importante considerar el mecanismo de drenaje por esta vía. Tradicionalmente se ha determinado que el flujo de HA a través de la vía uveoescleral parece ser presión-independiente. Al contrario que ocurre con el drenaje a través de la malla trabecular, los aumentos de PIO no parecen tener un efecto tan directo sobre la vía alternativa. De hecho, los cambios en la resistencia parece que solo se encuentran a nivel del músculo ciliar, ya que, a una presión venosa episcleral normal, la esclera no ejerce prácticamente resistencia, y los vasos coroideos parecen absorber casi la totalidad de HA que reciben. El aumento de drenaje por esta vía, desde un punto de vista terapéutico, ha sido posible gracias a los fármacos análogos a prostaglandinas (PG).⁸¹

No obstante, parece que en esta vía sí que existe un aumento de drenaje dependiente de la presión. Por debajo de una PIO de cuatro mm Hg, parece que se reduce significativamente su drenaje. Por otra parte, en presencia de una ciclodiálisis, se ha visto que sí se produce un aumento del drenaje de hasta un 50%.⁸² Además, se postula que la contracción del músculo ciliar aumentaría la resistencia al flujo de humor acuoso, pudiendo compensarse los cambios en el gradiente de presión.⁸⁰ Este hecho también se ha explorado desde un punto de vista terapéutico, encontrando buenos resultados cuando se realiza una ciclodiálisis controlada mediante un microstent de implante supracoroideo.⁸³

III. FISIOPATOLOGÍA DE LA VÍA CONVENCIONAL

Los mecanismos subyacentes a la aparición del glaucoma no están del todo claros. Dado que los glaucomas implican un daño neuropático, es importante conocer los mecanismos a este nivel. Sin embargo, el esfuerzo por comprender la enfermedad también se ha centrado en el factor de riesgo más conocido y hasta ahora el único que ha probado ser modificable, que es la presión intraocular (PIO).

Dado que la vía convencional es, según se ha visto hasta ahora, la vía principal de drenaje del humor acuoso, el hecho de conocer los cambios que se produzcan a este nivel es importante, no solo para entender la enfermedad, sino para encontrar posibles dianas terapéuticas.

La principal resistencia al drenaje del humor acuoso y, por tanto, al incremento subsiguiente de la PIO, parece encontrarse a nivel de la malla trabecular. Además, el sistema colector posterior al conducto de Schlemm, parece tener también un papel importante. El conocimiento de los mecanismos subyacentes ha permitido más opciones terapéuticas, más allá de disminuir la producción del humor acuoso.

I. La malla trabecular y el glaucoma

La resistencia al flujo de salida del humor acuoso se encuentra principalmente a nivel de la malla trabecular - se estima una resistencia al flujo de un 10% a nivel del conducto de Schlemm, y de un 25% a nivel escleral.⁸⁴ Con el tiempo, se ha observado que, de las tres zonas de la malla trabecular, se estima que la mayor resistencia la encontramos a nivel del tejido yuxtacanalicular.

Cuando se produce un aumento de la presión intraocular, se genera una modificación en la malla trabecular. Lo más aceptado hasta ahora, es que existe una compleja interacción entre las células de la malla trabecular y el tejido extracelular, y que la disminución del paso de humor acuoso a través de la malla trabecular se produce tanto por los cambios producidos en las células, como por una modificación en la composición y rigidez de este tejido extracelular (TEC).

La malla trabecular se divide en tres regiones. Las dos capas más internas, la corneo-escleral y la uveal, están formadas por haces de células trabeculares cuya función es fagocítica, filtrando y eliminando el detritus del humor acuoso a su paso. Además, están rodeadas de proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG) y otras proteínas fibrilares.⁸⁵ La capa más profunda y anexa al conducto de Schlemm, el tejido yuxtacanalicular, difiere en su estructura. Consta de una matriz extracelular que

envuelve a las células trabeculares, con una función no del todo definida a caballo entre células endoteliales y fibroblastos.

La malla trabecular tiene capacidad contráctil. La contracción del músculo ciliar produce un aumento del drenaje a nivel trabecular, al producir una relajación en la malla trabecular. Hasta ahora, se han observado dos efectos tras la administración de donantes de óxido nítrico: por una parte, una relajación de la malla trabecular que aumenta el flujo; y por otra, se ha encontrado que la presencia de óxido nítrico a nivel endotelial podía hasta doblar el flujo de salida del humor acuoso.^{86,87}

Sin embargo, el aumento de la rigidez parece encontrarse sobre todo a nivel del TEC que rodea a las células trabeculares. En un estudio realizado con ojos de cadáver, en los que se estudió el módulo de Young de la MT en ojos extraídos dos semanas antes, se observó que se debe en su mayoría a un aumento de la rigidez en el TEC.⁸⁸ El aumento de la rigidez parece ser multifactorial. Por una parte, se han encontrado también a este nivel proteoglicanos y GAG, y se ha encontrado además una relación inversa entre el nivel de expresión de una de sus cadenas laterales, el versicano, y la facilidad para el flujo del humor acuoso. Se ha observado además la presencia de una mayor cantidad de placas formadas por fibrilina-1 y proteína miofibrilar asociada-1 (MAGP-1), en pacientes con glaucoma, un aumento del factor de crecimiento del tejido conectivo, inducido por el TGF β -2, que genera además un entrecruzamiento que también induce una mayor rigidez.⁸⁵

La composición y estructura del TEC no es una constante. De manera fisiológica, debe estar en constante renovación, siendo capaz de detectar tanto los cambios en la perfusión como en las contracciones del tejido. Se ha observado que el tejido yuxtacanalicular podría tener la capacidad de secuestrar la cantidad de factores de crecimiento que llegan a nivel del humor acuoso y, por tanto, evitar las modificaciones aberrantes. Para prevenir la saturación de este sistema, las metaloproteasas de la matriz contribuirían a el remodelado de este tejido.

Parece lógico, sabiendo algunos de los cambios que se producen a este nivel, que existan tratamientos que intenten generar una modificación en la ultraestructura de la MT. La trabeculoplastia selectiva (SLT) es un tratamiento con láser YAG que genera una quemadura a nivel de la malla trabecular. Aunque aún se desconocen algunos aspectos de su funcionamiento, se ha observado que induce tanto cambios directos en la conformación del TEC, así como un aumento de expresión de ciertas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), así como las interleuquinas IL-1 α , IL-1 β y 8, que producen a su vez un aumento en la expresión de MMP.⁸⁵

Otra diana terapéutica la encontramos a nivel de la vía de señalización de la Rho-kinasa (ROCK 1 y 2). Los inhibidores de la ROCK podrían tener un efecto dual en la malla trabecular: un aumento de las MMP, con el consiguiente remodelado del TEC; y una relajación de la malla trabecular debido a la reducción del tono de la actomiosina.⁸⁷ Un fármaco descubierto a este nivel es el netarsudil, que ha demostrado un aumento de la filtración, así como un aumento de grosor de la MT, sobre todo a nivel del tejido yuxtacanalicular.⁸⁹ El netarsudil ha sido aprobado por la *Food & Drug Administration* para su uso comercial en humanos en diciembre de 2017.

II. Comportamiento del flujo

El flujo del humor acuoso continúa más allá de la malla trabecular. Qué ocurre a nivel del conducto de Schlemm y cómo es el comportamiento del flujo más allá de este nivel, sin embargo, no es del todo conocido hoy en día.

La malla trabecular y el conducto de Schlemm, tanto su pared interna como externa, no son entes separados entre sí. Cuando se produce un aumento brusco de la presión, se produce un colapso tanto de la malla trabecular como del conducto de Schlemm (SC), probablemente como parte de un mecanismo protector. Por el contrario, los movimientos que profundizan la cámara anterior, el desplazamiento del iris hacia el cristalino, producen una distensión tanto de la MT como del SC, probablemente por las fibras que conforman el TEC que conectan con las células endoteliales.⁹⁰

Se ha observado que existen unas estructuras, a modo de bisagras, que permiten, en cierto grado, el flujo del HA de manera unidireccional. Estas estructuras, que abrirían una comunicación con los espacios colectores (CCE), están ancladas a la pared interna del SC y la MT, por una estructura cilíndrica con una luz en su interior. Mediante técnicas de imagen, se ha comprobado “in vivo” que, al aumentar la presión, se produce una distensión del SC y una apertura de estas estructuras que favorecería que el flujo del HA prosiguiera su camino. A pesar de su distensión, conforme aumenta la presión, estas estructuras van perdiendo elasticidad y la capacidad para recuperar su forma original. Aunque las técnicas de visualización no lo han comprobado aún con ojos glaucomatosos, podría ser una explicación más allá del aumento de la rigidez de la MT.⁹¹

La salida del humor acuoso a partir de los CCE no es uniforme. Se ha observado que, en los 360º de MT, existen diferencias importantes entre cuadrantes en el flujo de salida del HA. Cuando se analiza con trazadores y con técnicas de imagen, algunos autores postulan que existe un mayor flujo a nivel de los cuadrantes nasal e inferior, coincidente con un mayor número de CCE a este nivel.⁹² Otros autores han encontrado sin embargo que, aunque sí existen diferencias entre los cuadrantes, no parece

cumplirse siempre el hecho de que sea un sector en una determinada localización que drene en mayor cantidad. De hecho, se ha observado que en algunos ojos, el aumento de captación del trazador a nivel de la MT no corresponde necesariamente con la misma localización de mayor captación a nivel distal.⁹³

Desde el punto de vista clínico, las técnicas MIGS buscan un descenso de la PIO eliminando parte de las resistencias hasta ahora descritas. Uno de los motivos por el cual fracasarían sería, hipotéticamente, por la realización en un cuadrante en el cual veríamos poco o ningún filtrado efectivo. El avance en estas técnicas – OCT y angiografía dinámica – podrían determinar qué pacientes y en qué sector podrían ser subsidiarios de esta cirugía.

IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL GLAUCOMA

La cirugía como parte del tratamiento del glaucoma se decide, en un momento dado de la historia del paciente, dependiendo de múltiples factores. Habitualmente, sin embargo, se recomienda el tratamiento quirúrgico cuando el tratamiento médico o láser no parecen suficientes para mantener la visión del ojo glaucomatoso. Esto no contradice, sin embargo, al hecho de que la cirugía no debe ser considerada como último recurso. Como se verá a lo largo de este apartado, existen múltiples opciones quirúrgicas. Unas u otras se deben emplear teniendo en cuenta la PIO objetivo seleccionada según la situación del paciente, la historia previa (considerando deterioro campimétrico, medicaciones), perfil de riesgo, las preferencias y experiencia del cirujano y la opinión, expectativas y cumplimiento postoperatorio del paciente.^{94,95}

I. Cirugía convencional del glaucoma

La cirugía denominada como convencional en el glaucoma ha evolucionado durante más de un siglo hasta llegar a las técnicas empleadas hoy en día. La primera cirugía filtrante como tal fue descrita por Wecker en la segunda mitad del siglo XIX: al hecho de realizar la iridectomía, se le unía una incisión por vía escleral que más tarde se descubriría que sería la responsable del mayor éxito a la hora de la filtración.⁹⁶

Aunque las indicaciones están recogidas dentro de las cirugías filtrantes clásicas,⁹⁵ en general se considera que las indicaciones quirúrgicas de la cirugía convencional son:

- Casos en los que otras modalidades terapéuticas, como fármacos o láser, hayan fracasado.
- En los casos en los que otras formas de terapia no sean posibles (efectos adversos, escasez de cumplimiento terapéutico).
- Pacientes en los que la presión objetivo requerida para prevenir la progresión significativa de la enfermedad no se alcance con medicaciones tópicas y/o láser.
- Casos con un glaucoma tan avanzado y con una PIO inicial tan alta al diagnóstico, en los que otras formas de tratamiento no tendrían éxito.

1. Trabeculectomía

En el año 2018, se cumplieron 50 años de la descripción de la trabeculectomía. Aunque el camino había sido iniciado previamente por Sugar en 1939, Cairns publicó, en 1968 en el *American Journal of Ophthalmology*, una serie de 17 pacientes en los que realizaba una primera versión de la técnica empleada hoy en día.⁹⁷

La trabeculectomía consiste en realizar una vía artificial, una fístula que permite el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior hasta el espacio conjuntival, puenteando el paso por la malla trabecular y el conducto de Schlemm, consiguiendo un drenaje más directo hasta el sistema venoso subconjuntival. Para lograrlo, se consigue mediante la realización de una lengüeta escleral de espesor parcial, y eliminando un bloque de tejido corneoescleral que permite dicha comunicación directa con la cámara anterior. Para que el filtrado esté controlado, se realiza una iridectomía, que evita que el iris colapse la ventana de tejido escindido; y, además, se sutura dicho tapete, para generar una salida controlada del HA.

Una variante de la trabeculectomía es la macrotrabeculectomía, descrita por el Prof. García Sánchez.⁹⁸ Esta modificación de la trabeculectomía pretende conseguir una filtración conjuntival de bajo flujo y un drenaje supracoroideo, además de la vía conjuntival. Para ello se emplea un tapete externo de unos siete a nueve mm de anchura y cuatro a seis mm de longitud; y un tapete interno de cuatro a seis mm de ancho y tres a cinco mm de longitud, además de la iridectomía correspondiente. De este modo se expone el cuerpo ciliar y se facilita el acceso de humor acuoso al espacio supraciliar/supracoroideo, además del paso “habitual” a través de los bordes de la incisión del tapete y de los vasos perforantes esclerales. Con esta modificación, se ha observado un control tensional de hasta un 91,2% a los 48 meses de la intervención,⁹⁹ y con una tasa y tipo de complicaciones,^{99,100} similares a las de la trabeculectomía “clásica”.

Además, esta vía posterior funciona y permanece abierta, meses después tras la intervención. Un estudio reciente, objeto de tesis doctoral, encontró, mediante biomicroscopía ultrasónica, que esta vía era permeable en al menos un 28,2% de los pacientes tras 12 meses de la intervención,⁹⁸ y logrando presiones significativamente más bajas que aquellos que no presentaban la vía posterior.

Aunque hay variaciones en los datos publicados, existen estudios que hablan de un éxito de hasta el 79% tras 20 años.¹⁰¹ Una de las causas de fracaso es la cicatrización. La generación de esta fístula de HA induce la aparición de un acúmulo de HA en el espacio subconjuntival, la denominada *ampolla*. Bien por el acto quirúrgico o porque dicha estructura no es fisiológica, se produce una cicatrización a este nivel que compromete la eficacia filtrante de la cirugía. Para evitar esto, además del empleo de corticoesteroides, se ha utilizado durante años el empleo de dos sustancias inicialmente empleadas como quimioterápicos, la mitomicina C (MMC) y el 5-fluoruracilo (5-FU). Ambos han sido probados tanto en la cirugía como en el manejo postoperatorio de la ampolla para una mayor eficacia, supervivencia de la ampolla y mayor descenso de PIO.¹⁰² Sin embargo, con su empleo se ha observado un mayor

número de complicaciones, como un mayor riesgo de endoftalmitis, fuga de la ampolla o mayor riesgo de cataratas.

Uno de estas complicaciones es, como se ha comentado, la aparición de cataratas. La coexistencia de ambas patologías es notoria, y aunque no se conoce el mecanismo exacto, parece que su frecuencia aumenta tras la trabeculectomía, tanto por el empleo de los antifibróticos,¹⁰² como por algunos fenómenos inherentes a la cirugía, como la iridectomía, el aplanamiento de la cámara o la inflamación, entre otros. Además, se ha observado que, en global, existe una tendencia al fracaso de la trabeculectomía cuando se realiza posteriormente la cirugía de catarata, más aún si la PIO no está controlada, o se realiza por vía extracapsular.¹⁰³

Las complicaciones de la trabeculectomía se pueden clasificar en función del momento de aparición (tabla III).¹⁰⁴

Complicaciones de la trabeculectomía	
<u>Precoces (< 1 mes)</u>	<u>Tardías (> 1 mes)</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Efusión coroidea - Cámara anterior plana - Seidel de la ampolla - Hipema - Síndrome “missdirection” - Hemorragia supracoroidea - Hemovítreo - Maculopatía hipotónica - Edema macular cistoide 	<ul style="list-style-type: none"> - Disestesia - Edema corneal - Fuga de la ampolla - Efusión coroidea - Edema macular cistoide - Endoftalmitis/blebitis - Iritis crónica - Desprendimiento de retina - Ampolla encapsulada - Maculopatía hipotónica

Tabla III. Complicaciones de la trabeculectomía en el postoperatorio inmediato y tardío. *Adaptado de: Gedde SJ, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. Am J Ophthalmol. 2012.*

En la actualidad, se investigan otros moduladores de la cicatrización que pudieran generar una eficacia similar y un menor número de complicaciones, aunque sus resultados no son del todo concluyentes.^{105,106}

2. Esclerectomía profunda no perforante

La EPNP es una técnica que ha ganado popularidad en los últimos años. Se trata de una cirugía en la que no se busca una apertura directa hacia la cámara anterior, pero sí que

se genere una ampolla de filtración, por el hecho de que el HA que drena a través de la membrana trabéculo-descemética al quitar el “techo” del conducto de Schlemm.

Aunque ya había sido esbozada por Kraznov en 1962 con la que denominó como “sinusotomía”, fue Zimmermann en 1984 el que introdujo en su técnica la eliminación de la pared interna del conducto de Schlemm. Pero la que se emplea hoy en día es la cirugía de Fyodorov y Kslov descrita entre 1989 y 1990, en la que se modificaba la cirugía dejando una lengüeta suturada igual que en la trabeculectomía, y eliminando solo la pared externa del conducto de Schlemm.⁹⁷

En la EPNP, la filtración del HA hasta formar la ampolla subconjuntival, se produce a través de la membrana trabeculodescemética residual. En el postoperatorio, cuando se considera que la filtración es insuficiente, se puede realizar una microperforación controlada, la goniopunción, en consulta y con impactos con láser Nd:YAG. Además, al igual que con la trabeculectomía, para evitar el exceso de fibrosis y aumentar la supervivencia de la ampolla, se pueden emplear MMC o 5-FU durante la cirugía.¹⁰⁷

La EPNP no es válida para todos los tipos de glaucoma. En general, se aceptan como contraindicaciones aquellos glaucomas en los que exista una distorsión importante a nivel angular, como los glaucomas por cierre angular secundarios, glaucoma neovascular o por recesión angular.¹⁰⁸

Sí está indicado para los GPAA. Existe controversia sobre la eficacia y seguridad de la EPNP frente a la trabeculectomía. En varias revisiones sistemáticas, aunque las cifras son similares, los resultados parecen ser más favorables hacia la trabeculectomía. Sin embargo, la EPNP ha probado ser una cirugía efectiva que presenta una ventaja sobre la trabeculectomía: tiene su papel como indicación quirúrgica más precoz o en ojos de alto riesgo de ceguera dado su mayor perfil de seguridad, al presentar con menos frecuencia complicaciones relacionadas con una cirugía perforante, como mayor riesgo de cataratas, endoftalmitis o maculopatía hipotónica, entre otros.^{109,110}

3. Tubos

Los tubos – también denominados *dispositivos de drenaje*, son unos implantes desarrollados para facilitar aún más la salida de HA, puenteando la zona limbar, y dirigiéndose directamente al espacio subconjuntival. Estos dispositivos habitualmente constan de dos partes: un tubo, de mayor o menor longitud, implantado en cámara anterior, cámara posterior o cavidad vítrea (cuando el paciente está vitrectomizado), y un plato suturado a la esclera en la región ecuatorial. Existen varios tamaños de plato, que influirán tanto en el tamaño del área de filtrado como en las posibles complicaciones asociadas. Aunque existen distintos modelos, los tres tipos de tubos

más empleados son el de Molteno (Molteno Ophthalmic Ltd.), Ahmed (New World Medical, Inc.) y Baerveldt (Abbott Medical Optics). Prácticamente todos los implantes están realizados en polipropileno y silicona.

Los dispositivos de drenaje se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Implantes no restrictivos. Implante Molteno de uno y dos platos, Baerveldt, Paul y Ahmed ClearPath
- Implantes restrictivos. En esta categoría estrictamente solo se encuentra el implante valvulado de Ahmed, que regula el drenaje del humor acuoso permitiendo la salida solo cuando la PIO alcanza un determinado nivel. Algunos cirujanos incluyen también el modelo *Molteno3* de Molteno. En este caso, el plato que está unido al tubo presenta un área triangular delimitada por un borde. Cuando esta área está cubierta por cápsula de Tenon, actúa como una “válvula biológica”.

Estos dispositivos se suelen emplear para glaucomas en los que ha fracasado una cirugía convencional, pero también en aquellos pacientes con glaucomas muy avanzados en los que la presión objetivo sea muy baja. También, estos dispositivos se emplean como primera opción en ciertos tipos de glaucomas en los que, por sus características, las probabilidades de fracaso de una cirugía convencional son muy altas, como son:

- Fracaso de una trabeculectomía previa con antifibróticos
- Uveítis activa
- Glaucomas neovasculares
- Conjuntiva inadecuada por mal estado previo o por múltiples cirugías previas
- Afaquia
- Postqueratoplastia

El perfil de eficacia y seguridad de estos implantes aún se sigue estudiando. En el estudio TVT se reclutaron pacientes con cirugía previa de glaucoma con o sin cataratas, y en dicho estudio se comparó la trabeculectomía con MMC frente al implante de válvula de Baerveldt. Con los resultados a cinco años, se ha observado que el efecto hipotensor y de reducción de número de colirios de ambas cirugías es similar, con un ligero predominio de Baerveldt en tanto que se producían menos fracasos de la cirugía. Además, respecto a las complicaciones, se observó en este estudio que son algo más frecuentes en la reintervención de trabeculectomía con MMC frente a los tubos.^{104,111}

Más recientemente, se han publicado los resultados del estudio *Primary Tube vs Trabeculectomy* (PTVT). Este estudio, realizado por el mismo grupo de investigación

que el TVT, analizó tanto la trabeculectomía con MMC frente a Baerveldt nuevamente, cuando se indicaba como primera cirugía incisional de glaucoma. Los resultados a 3 años muestran que, si bien el porcentaje de fracasos es mayor en los tubos durante el primer año,¹¹² estas diferencias no son tan marcadas cuando han transcurrido 3 años. Además, se ha observado un mayor descenso de colirios y de PIO en los pacientes intervenidos con trabeculectomía y MMC, y un porcentaje similar de complicaciones.¹¹³ A falta de los resultados a cinco años, esto permite confirmar el nivel de seguridad y eficacia de ambas cirugías; pero también, lo que ya se incorpora a la práctica clínica, esto es, el papel que tiene la trabeculectomía como cirugía de primera línea.

También se han estudiado los perfiles entre los distintos tipos de dispositivos. En el estudio ABC que comparó a cinco años las válvulas de Ahmed frente a Baerveldt, se observó que el éxito quirúrgico entre ambos dispositivos era similar, hallando además una mayor reducción de la PIO con Baerveldt y mayor porcentaje de éxito absoluto a los cinco años. No obstante, respecto al fracaso como cirugía, se encontró que si en Ahmed se debía a mal control de la PIO, en Baerveldt se debía a problemas que comprometían seguridad del ojo, incluso con potencial de pérdida de visión.^{114,115}

4. Recuperación visual

Las cirugías tradicionales pueden acarrear, incluso con las mejoras progresivas, una pérdida relevante de visión. Además, es conocido que presentan una recuperación visual que puede tardar varios meses en recuperarse, sin contar con aquellas complicaciones con una potencial amenaza a la visión, como la endoftalmitis o el desprendimiento de retina, entre otros. Si bien pocos estudios recogen datos sobre la calidad de visión de los pacientes,¹⁰⁹ aquí se exponen algunos de los motivos por los cuales los pacientes muestran una recuperación dispar de la visión.

Tal y como se comentará más adelante, una de las causas de pérdida de visión o un retraso en la recuperación, es la aparición de cataratas. Independientemente de su coexistencia, se ha observado que las cirugías de glaucoma favorecen la aparición de cataratas. Parece que la trabeculectomía, por ser algo más proinflamatoria, favorecería más la aparición de las cataratas comparado con la esclerectomía profunda no perforante.¹⁰⁹ Sin embargo, parece que, tanto en pacientes operados de trabeculectomía como en los tubos, la incidencia de cataratas podría ser similar.¹¹²

El astigmatismo inducido por estas cirugías también genera una modificación en la visión, que generalmente suele ser transitoria. Hugkulstone, en 1991, fue el primero en examinar el astigmatismo corneal tras la trabeculectomía. Sin embargo, se ha visto que, en las cirugías filtrantes se producen cambios en el astigmatismo. Se cree que se debe a las suturas, al empleo de antimetabólicos y la retracción escleral inducida por la

cauterización de los vasos, entre otros.¹¹⁶ En muchos casos, estos cambios son transitorios, y resolverían a los 3 meses tras la intervención.¹¹⁷ En este sentido, los dispositivos de drenaje podrían ser menos invasivos y generar menos modificaciones sobre el astigmatismo.¹¹⁸

Sin embargo, existe una pérdida de visión no justificada por causas identificables, que tiene lugar tras las cirugías de glaucoma. Sin considerar el fenómeno de “wipe-out”, habitualmente permanente, los pacientes intervenidos de cirugías “clásicas” sufren pérdidas de agudeza visual (AV) que pueden persistir varios meses, siendo además significativas. En las trabeculectomías, se ha descrito hasta un 56% de pérdidas de AV no justificables por otra causa,¹¹⁹ con un tiempo medio hasta su recuperación de entre 80 y 90 días. Si la cirugía es más “reglada” o “predecible”, atributos muchas veces empleados para el implante ExPRESS, la pérdida de visión puede ser similar a la trabeculectomía, aunque los tiempos de recuperación son distintos, más rápidos en el caso del ExPRESS.^{120,121} También los tubos pueden experimentar estas pérdidas de visión, en hasta un 31% de los casos, con un tiempo de recuperación de unos 75 días.

Aunque se trata de un conjunto de enfermedades que afecta sobre todo a edades más avanzadas, se debe tener en cuenta el impacto visual que puede tener en personas más jóvenes, sobre todo en edad laboral. En este sentido, habrá que confirmar si las nuevas cirugías, aún siendo algo menos eficaces, realmente tienen un menor impacto en la recuperación de la visión perdida, explicable o no, durante el periodo postoperatorio.

II. Cirugías “MIGS”

Las cirugías filtrantes clásicas y los dispositivos de drenaje siguen siendo, a día de hoy, las técnicas quirúrgicas más efectivas. Sin embargo, esto no ha frenado el desarrollo de nuevas técnicas, en la búsqueda de un menor número de complicaciones, un manejo postoperatorio más sencillo y un perfil de recuperación acorde a una población que cada vez llega, con más edad, con autonomía e independencia para su vida diaria.

En una revisión publicada en 2012, se resumían a la perfección las características que debía tener las que se han denominado como técnicas MIGS, del inglés *Minimally Invasive Glaucoma Surgeries*. Estas características debían ser:¹²²

- Abordaje *ab interno*. La realización de la técnica quirúrgica se realiza a través de una incisión en córnea clara. Aunque muchas técnicas MIGS sí manipulan la conjuntiva (*ab externo*) en la medida de lo posible es preferible preservarla al máximo, para no comprometer futuras cirugías de glaucoma.¹²³
- Mínimo daño posible en el tejido diana y que, además, permita potenciar la vía fisiológica de dicho tejido.

- Resultados moderados en eficacia hipotensora y disminución de número de colirios.
- El máximo perfil de seguridad posible. Ni la menor intervención quirúrgica realizada está exenta de complicaciones, pero teniendo en cuenta que algunas de las potenciales complicaciones de la trabeculectomía o los tubos, como la endoftalmitis, hipotonía o hemorragias, suponen una amenaza para la visión, las cirugías MIGS deberían presentar un menor número de complicaciones.
- Mínimo impacto y la más rápida recuperación posible tras la intervención quirúrgica.

Las técnicas *ab interno* no son nuevas, aunque su nivel de desarrollo es más actual. Aunque el término MIGS haya sido acuñado recientemente, se podría decir que el origen de estas técnicas, al menos las que emplean la vía trabecular, podría remontarse a los años 70. En 1973, el Dr. Domínguez, médico español, ideó un dispositivo para lo que denominó “arado trabecular”.¹²⁴ El dispositivo diseñado por él tenía un diámetro de 0,2 mm, con una punta redondeada, una “pala” externa que protegía el conducto de Schlemm y una parte interna de corte; esto, además, conectado a un sistema de infusión de suero para el mantenimiento de cámara (figura III). Se observó, en ojos de cadáveres, que se lograba un corte y apertura del conducto de Schlemm; pero, además, empleado en la clínica, logró descensos tensionales moderados en adultos (por debajo de 20 mm Hg, y algo más significativos (inferior a 15 mm Hg) en pacientes pediátricos.

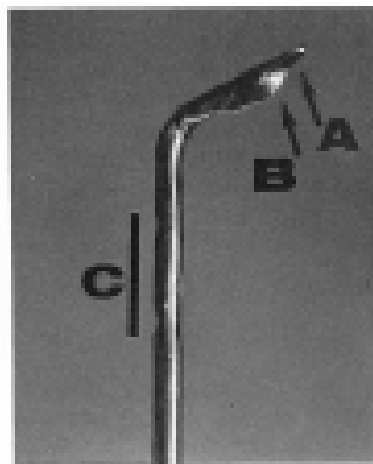


Figura III. Dispositivo de “arado trabecular”, diseñado por el Dr. Domínguez. *Adaptado de: Dominguez A. [Trabeculotomy ab interno]. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol. 1973;86:100-105.*

En un intento en desarrollar técnicas que fueran cada vez más eficaces y más seguras, sin embargo, se ha perdido parcialmente el concepto de “mínimamente invasiva”. En este sentido, al menos hasta la fecha, aquellas que emplean la vía conjuntival, cuestionan esta definición, tanto por la técnica quirúrgica, como por el empleo de la

conjuntiva, y un manejo posterior que recuerda (revisiones, antimetabolitos) a las cirugías filtrantes clásicas. Es por ello que algunos autores se plantean reclasificarlas en cirugías mínimamente penetrantes (MPGS).¹²⁵

Teniendo en cuenta la definición de MIGS, para una mejor comprensión de sus mecanismos de acción y la vía sobre la que actúan, tanto en el apartado II como el III, se ha realizado una clasificación anatómica de dichas técnicas.

1. Vía trabecular

A. iStent® y iStent® Inject

Siendo la malla trabecular un punto importante a la resistencia al flujo del humor acuoso, es lógico que se intentara, hace más de un siglo, realizar un “puenteo” para facilitar el acceso al humor acuoso.¹²⁶ Un dispositivo ideado para este fin es el iStent (iStent Glaukos Corporation, Laguna Hills, California, EE.UU.). Existen dos generaciones de este dispositivo, ambos están realizados en titanio y cubiertos en heparina (Figura IV). La primera generación es un dispositivo en forma de L, con una rama larga de un milímetro y tres anillos que permiten que no se deslice. La rama corta, de 0,33 mm, tiene una boca que desemboca en cámara anterior, la que comunica de manera directa el humor acuoso. Para no generar obstrucción, la rama larga carece de pared posterior.



Figura IV. iStent de primera y segunda generación.

Este dispositivo ha demostrado en modelos experimentales que aumenta la salida del humor acuoso.¹²⁷ En la práctica clínica, también ha demostrado ser eficaz. Arriola-Villalobos y colaboradores demostraron que lograba a los cinco años que un 30% de los pacientes permanecieran sin gotas, cuando se implantaba un iStent y se combinaba con la cirugía de cataratas.¹²⁸ En un meta-análisis publicado posteriormente, se observó que la combinación de cirugía de cataratas y iStent aporta, además, una reducción significativa de PIO y reducción de número de colirios, que va más allá de los

24 meses, efecto que no dura tanto o que es más inconsistente cuando se realiza sólo la cirugía de cataratas.¹²⁹ Si se realiza solo el implante de iStent, se ha observado que también se produce un descenso significativo de ambos, aunque no se pueden extrapolar conclusiones de si es más efectivo el implante de uno o varios dispositivos, en tanto que faltan ensayos aleatorizados y con un seguimiento mayor.¹³⁰ Aunque aporta beneficios como reducción de colirios, en este tipo de cirugías es importante analizar el coste-beneficio. Se ha observado que, a tres años, el coste de la cirugía combinada es casi igual que el tratamiento médico, siempre que éste se realice con fármacos no genéricos.¹³¹

La segunda generación tiene una longitud de 360 µm por 230 µm de diámetro, y está formado por una parte en forma de cono truncado con cuatro orificios (la parte en el conducto de Schlemm), una parte más fina que permite que no se desplace, y un disco con un lumen que comunica con la cámara anterior. El aplicador permite “clavar” el dispositivo en la malla trabecular, y trae dos dispositivos en cada uno.

De manera experimental, se demostró que el iStent Inject permitía un aumento de la salida de humor acuoso, sobre todo en cuadrantes nasales.¹³² Además, se observó que el implante de dos dispositivos permite una mayor salida de humor acuoso y descenso de PIO, efecto también observado en estudios en humanos.^{133,134} Además, se ha observado que, al igual que en la primera generación, es seguro y mantiene descenso de PIO y reducción de número de colirios, si este se combina con la cirugía de catarata.¹³⁵

B. Hydrus® MicroStent

El implante Hydrus® (Ivantis, Inc., Irvine, California, EE.UU.) es un dispositivo compuesto por Nitinol, un material compuesto por un 55% de níquel y 45% de titanio, con cierta capacidad elástica y biocompatible con varios tejidos, incluso a nivel intraocular, con mínima reacción inflamatoria estudiada en modelos animales.¹³⁶ El implante tiene forma circunferencial, y está formado por una pared interna en contacto con la MT, tres ventanas, y sin pared externa (Figura V). Se aplica con un dispositivo precargado, y en el extremo final el implante posee una boca que queda abierta hacia cámara anterior. Por los canales colectores, también se implanta en el cuadrante nasal inferior.¹²⁶

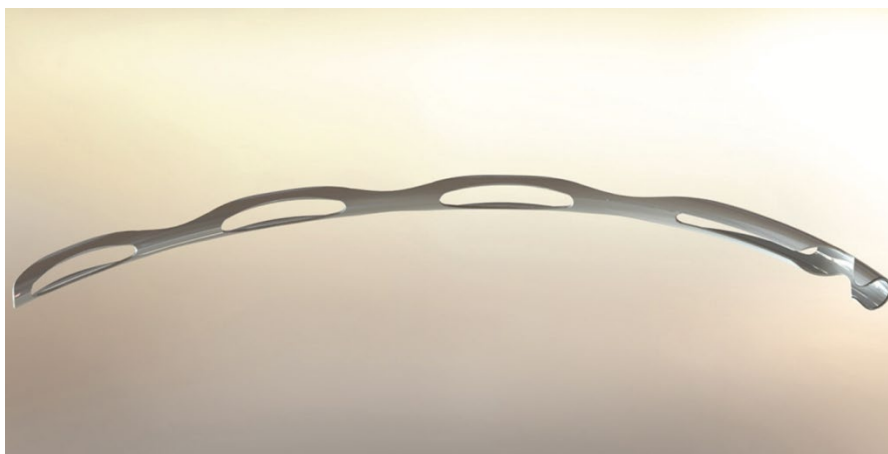


Figura V. Implante Hydrus

Este implante, desde un punto teórico, permite un mayor drenaje de humor acuoso, en tanto que con cirugías como la viscocanaloplastia se consiguen descensos tensionales significativos. Una distensión del canal, mantenida con un dispositivo, evitaría el colapso que se produciría ante un aumento de PIO. De manera experimental, se ha observado que genera un mayor flujo de salida en comparación con dos implantes iStent®.¹²⁷ El dispositivo está disponible en dos longitudes, ocho y 15 mm. Aunque desde un punto de vista teórico el drenaje aumenta a mayor longitud de circunferencia, desde un punto de vista práctico no se ha observado un mayor descenso tensional.¹³⁷

Existen dos estudios que muestran los datos de eficacia y seguridad. El estudio HYDRUS II y el HORIZON evaluaron la eficacia hipotensora tanto en descenso de la PIO como en reducción de número de colirios. Ambos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados en los que se analizaban las variables resultados en pacientes operados de catarata e implante Hydrus frente a solo facoemulsificación, y con previo periodo de lavado. Aunque el tamaño de la muestra fue mucho mayor en HORIZON, los resultados eran comparables: un descenso > del 20% de PIO en un 80% y 77,3% frente a 46% y 57,8%, respectivamente. En ambos estudios también se consiguió una reducción significativa del número de colirios, y del porcentaje libre de medicación a los dos años. Aunque su colocación genera sinequias que son obstructivas hasta en un 4% de los pacientes, no parece influir en su eficacia hipotensora.^{138,139} Otro estudio, con un diseño algo distinto, comparó durante un año el implante Hydrus sin otra cirugía, frente a SLT. Los resultados fueron de no inferioridad respecto al descenso tensional a los 12 meses, y sí una reducción significativa del número de colirios del implante frente a SLT.¹⁴⁰ El implante ha sido aprobado para su comercialización, por la FDA, en agosto de 2018.

C. Trabeculostomía con láser excímer (ELT)

En 1997, se comenzó a usar clínicamente el láser excímer en pacientes con GPAA. Esta técnica, también incluida dentro de las MIGS, busca crear un orificio en la malla trabecular, mediante la fotoablación creada por la aplicación de un láser excímer (cloruro de xenón). Se introduce una sonda endoscópica de 500 μm (AIDA, TUI-Laser, Munich, Germany) en cámara anterior. Esta sonda permite la aplicación de hasta diez impactos de 200 μm de diámetro, separados por 500 μm entre sí, en una región de 90°. La técnica permite no solo la creación de la trabeculostomía, sino la neumodilatación del conducto de Schlemm circundante, debido a las burbujas formadas alrededor.¹²⁶

Las técnicas láser son ampliamente empleadas en glaucoma, sobre todo la trabeculoplastia con láser argón y la selectiva. En el único ensayo clínico aleatorizado que estudia el ELT, se comparaba ELT frente a SLT, y se observó que la supervivencia de ambas intervenciones era similar, aunque había un mayor porcentaje de reducción de PIO en los pacientes en los que se aplicaba el ELT. No aclara el estudio, sin embargo, algunas cuestiones técnicas, como el tamaño del spot, o el área total de aplicación del láser.¹⁴¹ En otras publicaciones en esta técnica, se ha observado que parece segura a largo plazo, y que la aplicación más razonable es cuando se combina con facoemulsificación, sobre todo en pacientes en los que la PIO preoperatoria es > 21 mm Hg.^{142,143} Como otras técnicas MIGS, no ha demostrado ser superior a las cirugías filtrantes convencionales.¹⁴⁴

D. Trabectome®

Si bien la realización de un corte a nivel de la malla trabecular, la goniotomía, se ha visto más eficaz en el glaucoma de la infancia que en el adulto, la trabeculotomía *ab interno* (TAI), esto es, eliminar de manera directa la malla trabecular, parece que tiene más efecto hipotensor.

El primer dispositivo diseñado para hacer esta cirugía más controlada fue el Trabectome® (NeoMedix, Tustin, California, EE.UU.) (Figura VI). Se trata de una pieza de mano, similar a un terminal de irrigación-aspiración de la facoemulsificación, que consta de un electrodo bipolar de 550 kHz acoplado a un sistema de irrigación-aspiración. El electrodo produce una ablación térmica con mínima disipación térmica a los tejidos adyacentes, y aspira los restos de tejido. Habitualmente se realiza bajo infusión continua, minimizando el riesgo de sangrado, para lo cual también se deja una cantidad de viscoelástico en la zona de ablación, habitualmente de 30 a 180°. ¹²⁶

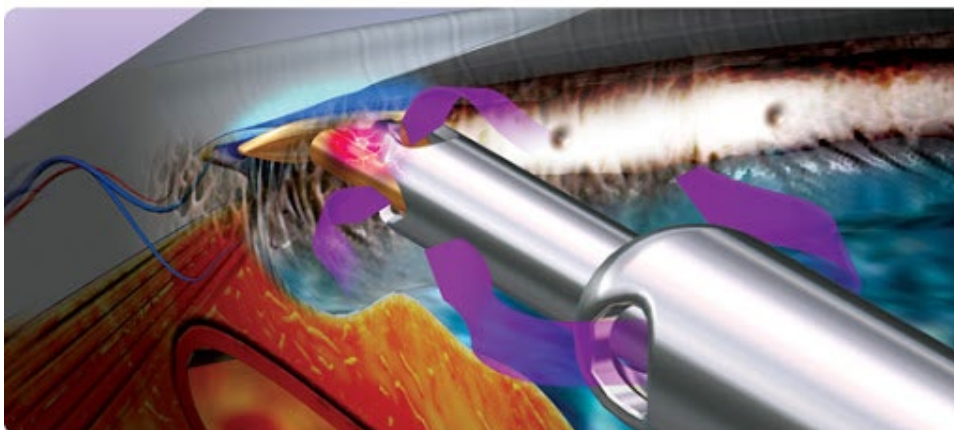


Figura VI. Trabectome, diseño y esquema de funcionamiento.

Aunque la técnica se emplea desde hace más de diez años, existe una gran variedad de estudios publicados, y hasta la fecha ninguno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado. Los meta-análisis realizados muestran que se produce un efecto hipotensor y de reducción de número de colirios que es clínicamente significativo.¹⁴⁵ Sin embargo, la heterogeneidad de algunos estudios hace que los resultados deban ser interpretados con cautela.¹⁴⁶ Un hecho que sí se ha observado tanto en los meta-análisis como en varios estudios empleando técnicas de agrupamiento (*Coarsened Exact Matching*) es que el efecto de la cirugía de catarata puede ser mínimo o inexistente cuando se combina la TAI con Trabectome, estando ligeramente magnificado por la distensión de la malla trabecular y una mayor área de actuación respecto a otras técnicas quirúrgicas.^{147,148} Por último, parece que la TAI podría jugar un papel hipotensor incluso en aquellos pacientes que ya han sido a una trabeculotomía previa, aunque se desconoce el mecanismo exacto.¹⁴⁹

E. Kahook® Dual Blade

El Kahook® Dual Blade (New World Medical Inc., Rancho Cucamonga, CA, EE.UU.) es el dispositivo que es objeto de estudio en esta Tesis. El diseño y los materiales serán explicados con más detalle en apartado de “Material y Métodos”

El dispositivo es un sistema de corte específicamente diseñado para la cirugía de glaucoma, y ha sido ideado para eliminar la malla trabecular, con la idea de eliminar el tejido “patológico”, favoreciendo el paso del humor acuoso. Al igual que con el Trabectome®, su aplicación suele realizarse en la región nasal o inferior, tanto por la facilidad a la hora de acceder (en el acto quirúrgico), como también, tal y como se ha explicado previamente, por la mayor cantidad de canales colectores.

La eliminación del tejido con un dispositivo de corte y no de cauterio, al contrario que el Trabectome®, ya desde un punto de vista conceptual, añade la ventaja de un menor

daño tisular al resto de las estructuras angulares. A su vez, desde el punto de vista fisiopatológico, sería también una manera de obtener una muestra de tejido en el caso de que se quisiera realizar un análisis ulterior.

En un estudio preclínico mostrado por Seibold y colaboradores, se comparó el efecto de tres instrumentos de corte para la malla trabecular. Los autores observaron que, si bien no significativo, el Trabectome® y el KDB obtenían un descenso de PIO del 40% frente al 31% del dispositivo de vitreorretina (DVR). El análisis histológico realizado para cada una de las técnicas mostró que el DVR realizaba un corte de la MT, sin quitarla. Por el contrario, el Trabectome y el KDB sí conseguían eliminar la mayoría de la MT sin dañar a la esclera, pero a diferencia del KDB, el Trabectome dejaba restos de *detritus* que, en algunos cortes, obstruían los canales colectores distales.¹⁵⁰ El tejido obtenido con esta técnica, además, conserva en un alto grado la arquitectura de la malla trabecular, como mostró el equipo de Swaminathan y colaboradores, obteniendo además más muestra que la trabeculectomía clásica.¹⁵¹ Estos autores observaron que, si bien las muestras contenían malla trabecular, en algunos casos se podían encontrar parte de tejido de la membrana de Descemet.

El inicio de esta investigación coincidió con la primera publicación con datos de práctica clínica con este dispositivo. Greenwood *et al.* mostraron¹⁵² que se trató de una técnica segura, y en la que se lograba un descenso moderado tanto del número de fármacos como de la cifra de PIO, al menos durante los seis primeros meses, al combinar la cirugía con la facoemulsificación.

2. Vía supracoroidea

A. Cypass®

El dispositivo Cypass® (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, EE.UU.) es un microstent diseñado para generar una ciclodiálisis. Se trata de un implante de poliamida, de 6,35 mm de longitud y 0,51 mm de diámetro, que se coloca en el espacio supraciliar, a través de una incisión de 1,5 mm vía córnea clara, e implantado en el ángulo nasal con la ayuda de una goníolente. En la longitud del tubo, vemos una serie de micro aberturas que permiten el flujo del humor acuoso tanto a lo largo como a través de él, y tres anillos en su porción más anterior que permiten orientar la correcta colocación del tubo.

El dispositivo genera una ciclodiálisis controlada que genera un efecto hipotensor mantenido en el tiempo. Se ha observado que el drenaje se produce tanto alrededor, como hacia posterior y entre el dispositivo y esclera, aunque con los meses y el cierre parcial de la ciclodiálisis la morfología del área de drenaje cambia ligeramente.¹⁵³ Se

han realizado estudios de eficacia y seguridad, observando tanto una reducción significativa de PIO y número de colirios tanto a uno como dos años. Además, ha demostrado un efecto aditivo en el descenso de hasta dos mm Hg en combinación con la facoemulsificación.^{83,154}

En agosto de 2018, antes de la publicación oficial de los resultados, se produjo la retirada del Cypass® por los resultados del ensayo clínico COMPASS-XT a cinco años que, según lo publicado inicialmente por el laboratorio, mostraron una reducción significativa del número de células endoteliales en los pacientes operados con implante y cataratas, frente a la cirugía de cataratas.

B. iStent® Supra

El iStent® Supra o G3 (Glaukos® Corporation, Laguna Hill, California, EE.UU.) es la siguiente generación de los implantes iStent. A diferencia de los dos primeros modelos, el G3 es un implante supracoroideo. Está formado por un stent de poliethersulfona y titanio, de cuatro mm de longitud y 0,165 mm de diámetro, que al igual que el Cypass® se inserta a través de una incisión de 1,5 mm vía córnea clara. Este dispositivo, aún en investigación, obtuvo el aprobado por parte de la Comunidad Europea, y está pendiente de su aprobación por parte de la FDA.

El estudio principal que mostrará su eficacia y seguridad terminó su reclutamiento en febrero de 2017 (<https://www.businesswire.com/news/home/20170216005253/en/>). Hasta ahora, han sido publicados los datos de series de pacientes, mostrando resultados prometedores.¹⁵⁵ Sin embargo, existen datos de su eficacia y seguridad en combinación con otras cirugías a largo plazo. En un estudio publicado por Myers y colaboradores, se observó que un 98,4% de los pacientes y un 93,3% tras periodo de lavado, conseguían una reducción \geq del 20% respecto a la PIO basal tanto con y sin medicación, cuando se realizaba una combinación de dos iStent, un iStent Supra y tratamiento con un análogo de prostaglandina, con resultados a 48 meses de seguimiento.¹⁵⁶

C. STARflo® MINInject

Del mismo material que el STARflo® (ver “Cirugías microincisionales”), se ha desarrollado una versión *ab interno* para su colocación supracoroidea, el MINInject. Aunque existen al menos cuatro ensayos clínicos en marcha, planificados para su evaluación mínima de seis meses y máximo a 24 meses, ya existen los primeros resultados. Denis y colaboradores, en el estudio STAR-I, han encontrado un descenso de un 39,1% a los seis meses, y hasta un 87,5% de los pacientes sin medicación tópica hipotensora. No obstante, son resultados preliminares de un estudio no controlado, en el que si bien no se observan algunas de las potenciales complicaciones a largo plazo

como ocurrió con el CyPass, sí se observa, como en otros dispositivos, hasta un 20% de picos hipertensivos,¹⁵⁷ la mayoría resueltos.

III. Cirugías “MPEGs”

1. Vía subconjuntival

A. Implante XEN®

En la actualidad, solo está disponible un dispositivo de drenaje subconjuntival *ab interno*, el XEN®45 Gel Stent (Allergan, Dublín, Irlanda). Se trata de un tubo de seis mm de longitud, 220 μm de diámetro y un lumen de 45 μm . El diámetro del lumen, inferior a los modelos preliminares, permite teóricamente una restricción al flujo por debajo de los seis a ocho mm Hg de PIO de acuerdo con la ley de Hange-Poiseulle,¹²⁶ lo que evitaría la hipotonía en el postoperatorio precoz incluso no teniendo un mecanismo valvular. El tubo está realizado en gelatina de colágeno porcino, modificada mediante entrecruzamiento con glutaraldehído. Por las características del material y el diámetro del tubo, se trata de un material más flexible que los dispositivos de drenaje, y que permite que, una vez que se hidrate al contacto con el humor acuoso, adopte la forma de S itálica que veríamos en un corte axial, encontrando finalmente un milímetro de la longitud del tubo en cámara anterior, dos intraesclerales y tres subconjuntivales (figura VII), sin que en esta porción teóricamente se produjera fricción, y por tanto, exposición del tubo.^{126,158} Habitualmente se implanta en la región supero-nasal.

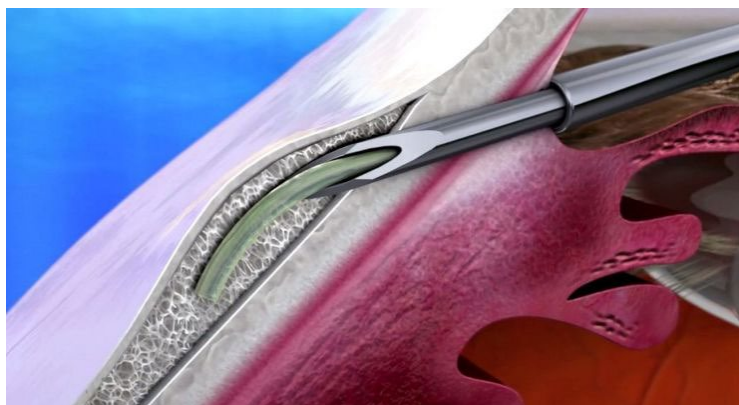


Figura VII. Esquema de la implantación del dispositivo XEN.

Aunque aún no se han publicado los resultados del ensayo clínico multicéntrico, diversas publicaciones han estudiado su perfil de eficacia y seguridad, y mostrando resultados más que aceptables, y en distintos tipos de glaucomas.^{159–162} Sin embargo, la creación de una ampolla subconjuntival susceptible de fibrosis y con necesidad, en algunos pacientes, de hasta un 50% de revisión de la ampolla con 5-FU, hace que sea una cirugía que necesita de un manejo postquirúrgico llevado por expertos en glaucoma.¹⁶⁰ Su perfil de seguridad es alto. Sin embargo, parece que, al contrario que

en las cirugías MIGS, existen complicaciones similares a las cirugías filtrantes clásicas, como hemorragias supracoroideas¹⁶³ o endoftalmitis.^{164–166}

B. PreserFlo® Microshunt

El dispositivo PreserFlo® MicroShunt (Santen® Pharmaceutical, Osaka, Japón), denominado hasta el 2019 InnFocus MicroShunt, es un dispositivo de derivación que permite el drenaje de humor acuoso de la cámara anterior al espacio subconjuntival, con una serie de características que podrían convertirlo en una alternativa efectiva y segura a las cirugías filtrantes clásicas en glaucoma (figura VIII).

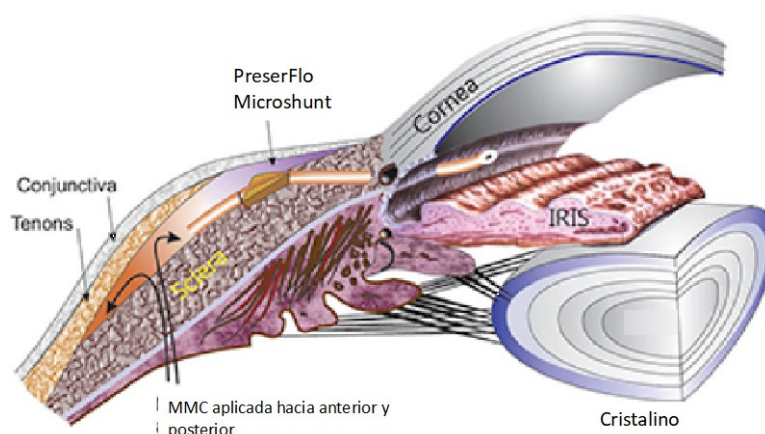


Figura VIII. Esquema de implantación del Preserflo Microshunt.

El dispositivo cumple dos características que lo distinguen de otros implantes. La primera y más importante es el material: se trata de un polímero derivado del isobutileno, comúnmente abreviado como “SIBS”, que al estar desprovisto de ciertas moléculas, es menos susceptible de ser degradado, tal y como se demostró en los estudios realizados en implantes intraoculares en conejos.¹⁶⁷ La segunda característica importante es el diseño. Se trata de un tubo de 8,5 mm de longitud, 0,35 mm de diámetro y un lumen de 70 μ m, y dos aletas planas en la porción intermedia de su longitud que permiten que no se desplace cuando éste se coloca en cámara anterior y se inserta a través de un túnel escleral (creado mediante un cuchillete de 1x1 mm y tunelizado con una aguja de 25G), drenando hacia el espacio subconjuntival, apoyado el extremo distal sobre epiesclera tras la disección de un flap de conjuntiva y Tenon previamente impregnados con MMC.¹²⁶ Además, las aletas permiten limitar la filtración de humor acuoso a través de su trayecto, evitando teóricamente la hipotonía.¹⁶⁸

Aún existen pocos estudios que arrojen resultados definitivos sobre la eficacia y seguridad, aunque los primeros resultados son destacables. En la serie más larga publicada hasta la fecha, con seguimiento a tres años, en pacientes tanto con cirugía

sola como con facoemulsificación, se observó un descenso de PIO de $10,7 \pm 3,5$ mm Hg entre ambos grupos, y sin complicaciones graves como hipotonía mantenida, blebitis o fuga mantenida en el área de filtración.¹⁶⁹ Por lo publicado hasta ahora, hace pensar que será una cirugía que tendrá su lugar para pacientes con glaucomas avanzados, e incluso otros tipos distintos al GPAA, como el GNT o el GPAC.

IV. Cirugías microincisionales

1. Vía conjuntival

A. Ex-PRESS®

La cirugía filtrante con implante Ex-PRESS (Alcon-Novartis, Fort Worth, Texas, EE.UU.) es una alternativa a las cirugías clásicas como la trabeculectomía o la EPNP. Su uso se ha popularizado, dado que presenta algunas ventajas teóricas como una menor inflamación por la no extirpación de tejidos (como sí ocurre con la iridectomía o la esclerectomía), una técnica más reproducible, y una reducción de PIO más estable que generaría menos hipotonías y complicaciones derivadas de la hiperfiltración.¹²⁶

Se trata de un dispositivo de acero inoxidable, de 2,64 mm de longitud, con una porción plana cubierta por un tapete escleral, y un extremo que se coloca en cámara anterior, accediendo a ella mediante una aguja de 25G, con un lumen de un diámetro de 50 μm (aunque existe un modelo de 200 μm , menos empleado). A pesar de su composición, parece ser seguro su uso en los pacientes que se someten a una resonancia magnética de hasta tres Teslas, debido a la sujeción que proporcionan los tejidos circundantes.¹⁷⁰

Las ventajas teóricas parecen, sin embargo, reducirse a unos pocos supuestos. Una de las ventajas es que es más reproducible en cirujanos noveles en su curva de aprendizaje de la cirugía filtrante, y por tanto, más segura para los pacientes.¹⁷¹ Sin embargo, los estudios que comparan Ex-PRESS con la trabeculectomía muestran que el ExPRESS no ofrece una clara superioridad en éxito quirúrgico tanto calificado como absoluto, incluso a largo plazo.¹⁷² El número de complicaciones, como la hipotonía, si bien son menores en términos absolutos, no muestra diferencias. La recuperación postquirúrgica sí es más rápida, por otra parte, razonable debido a la menor inflamación, aunque también se ha visto que la agudeza visual se iguala al año de la intervención quirúrgica. Respecto al número de maniobras postquirúrgicas, se ha observado un ligero incremento del número de suturolisis respecto a las trabeculectomías, con tasas similares de revisión de la ampolla. Todo esto hace que, en manos expertas, la cirugía con Ex-PRESS no aporte grandes ventajas, incrementando además el coste de la cirugía de glaucoma.¹⁷⁰

En la actualidad, se investiga además su uso en otros tipos de glaucoma. En pacientes uveíticos, parece tener buenas cifras de éxito, aunque con mayor riesgo de complicaciones en pacientes vitrectomizados;¹⁷³ en los glaucomas neovasculares, parece ser igual de efectiva que la trabeculectomía, con una frecuencia de hipotonía similar.¹⁷⁴ Considerando la eficacia y número de complicaciones similares a los dispositivos de drenaje tipo Ahmed,¹⁷⁵ los futuros estudios determinarán el subgrupo de pacientes glaucomatosos en los que la cirugía sea más eficiente.

B. Stab incision glaucoma surgery

En 2013, el Dr. Soosan Jacobs describió una cirugía que buscaba minimizar el daño quirúrgico, modificando parcialmente las cirugías filtrantes clásicas. Su objetivo era el de generar un tipo de cirugía casi o igual de efectiva que la trabeculectomía, pero con menor trauma y más barata – por tanto, eficiente – que algunas de las cirugías MIGS. Para ello ideó la *Stab Incision Glaucoma Surgery*, SIGS. En esta cirugía,¹²⁶ se accede a esclera mediante una incisión pequeña a nivel conjuntival. Visualizada la esclera, se realiza un túnel escleral de 1,5 mm (la distancia al limbo a la que se debe acceder) y 0,5 mm – 1 mm de túnel en córnea clara, anteriorizando el corte antes de llegar a entrar en cámara anterior. Una vez creado el túnel, se vuelve a rellenar de viscoelástico y se genera un *ostium* a nivel corneal, y una iridotomía periférica. Por último, se lava el viscoelástico, favoreciendo la formación de la ampolla, y se cierra la conjuntiva. La cirugía se puede combinar con el uso de MMC.

Aunque los resultados son incipientes, Jacobs publicó en 2016 una serie de 17 pacientes en los que se conseguía un éxito absoluto de un 64,7% y relativo de un 82,35%, y una reducción de colirios de 1,35 a 0,59. Aunque no está exenta de complicaciones (hipotonía, microhipema), los autores defienden varias de sus ventajas, como una menor manipulación conjuntival (preservando conjuntiva para futuras cirugías de glaucoma), ampollas planas y más difusas que pueden resultar menos disestésicas.¹⁷⁶ Quedan pendientes ensayos clínicos para determinar su eficacia y su lugar en la cirugía de glaucoma.

2. Vía trabecular

A. Viscocanaloplastia y expansor trabecular de Stegmann

La viscocanaloplastia surge como una modificación de la EPNP y la viscocanalostomía. Se trata de una cirugía en la que, accediendo al conducto de Schlemm mediante un tapete escleral, se tutoriza el conducto de Schlemm a través de la membrana trabeculodescemética. Con la ayuda de viscoelástico, se inserta además un microcateter (iTrack 250A, Ellex iScience, Fremont, CA, EE.UU.), que permite la dilatación 360º del canal. Una de las diferencias que encontramos respecto a la

viscocanalostomía es que, además de no poder acceder a la dilatación de todos los colectores, parecía existir una mayor probabilidad de colapso y por tanto disminución de la efectividad de la cirugía.¹⁷⁷

Para lograr que perdurara la distensión, se diseñó la canaloplastia, dejando una sutura de prolipropileno con suficiente tensión para mantener la dilatación del canal. Posteriormente, se ha desarrollado otro implante, el expansor trabecular de Stegmann, el cual se trata de un dispositivo de 9 mm a modo de canuto de encuadernación, de 240 μ m de diámetro, que permite mantener la distensión.¹⁷⁷ Posteriormente, se cierra el tapete escleral, sin la formación de una ampolla de filtración. La presencia de microhipema, común en esta cirugía, se resuelve con tratamiento médico, y en el caso de que no se logre un descenso tensional adecuado, se pueden realizar goniopunciones láser.¹⁷⁸

Varios estudios han demostrado su eficacia hipotensora. En un meta-análisis comparando la trabeculectomía con la canaloplastia, se observaban cifras equiparables, con una reducción de PIO mayor en la trabeculectomía, aunque en los porcentajes de éxito absoluto y relativo y disminución de colirios, no había diferencias estadísticamente significativas.¹⁷⁹ El hecho de que muestre no inferioridad, para algunos autores, supone una clara ventaja. Teóricamente, no se espera que la canaloplastia deje presiones inferiores a 12 mm Hg, puesto que de manera fisiológica se encuentra con una restricción, la presión venosa episcleral. Lo que puede parecer una desventaja puede ser beneficioso, en tanto que evita otras complicaciones como la hipotonía. Además, aunque daña la conjuntiva, la ausencia de ampolla de filtración permite que el manejo postoperatorio sea más sencillo, en tanto que evita las complicaciones inherentes, así como las revisiones y el uso de antimetabolitos que incrementan el riesgo de infecciones. En contra, la cirugía muestra una desventaja, el hecho de no contar con una herramienta fiable para saber si la distensión lograda por la sutura es la suficiente. Aunque esto parecería resuelto por el expansor trabecular de Stegmann,¹⁸⁰ este dispositivo no aporta tanto mayor descenso tensional, y sí un incremento en los costes de la cirugía.

Por último, existe una alternativa, la canaloplastia con drenaje supracoroideo, en la que el tapete profundo expone una ventana de coroides. Aunque aporta dos ventajas teóricas, un acceso más sencillo al canal y una reducción (no tan clara) mayor de la presión, muestra un porcentaje no despreciable de complicaciones¹⁸¹ que hace que sean necesarios más estudios para evaluar su eficiencia.

B. GATT

Las siglas GATT hacen referencia a otra técnica quirúrgica, la trabeculotomía transluminal asistida por gonioscopia (*Gonioscopy assisted transluminal trabeculotomy*). La trabeculotomía 360° ha sido empleada, tanto *ab interno* como *ab externo* en la cirugía del glaucoma del desarrollo.¹⁸² En el 2014, Grover y colaboradores presentaron la técnica, realizada *ab interno* mediante la ayuda de un microcatéter, el iTrack 250, en la que tras canalizar toda la circunferencia, se tiraba del extremo distal y se producía la remoción de toda la malla trabecular.¹⁸³ Tanto intraoperatorio como postoperatorio, es frecuente encontrar hifema, aunque en la mayoría de los casos resuelve tras un mes.

Desde entonces, se han publicado distintos estudios, los más largos con un seguimiento a 24 meses, en los que se ha observado un porcentaje de éxito bastante elevado, en algunos casos de hasta un 66%. Sin embargo, existe variabilidad en algunos aspectos, como los factores que llevan al fracaso de la cirugía, como puede ser la raza negra o los glaucomas más avanzados.¹⁸⁴ Además, parece que la combinación de GATT con cirugía de cataratas genera un menor efecto hipotensor o de reducción de número de colirios, en comparación con la realización de GATT de manera aislada.^{182,185} Por último, GATT podría tener un papel eficaz en aquellos pacientes que ya habían sido sometidos a una cirugía filtrante previa.¹⁸⁶

Aunque no son estrictamente comparables, se ha comercializado una variante del GATT, el denominado OMNI (Sight Science, California, EE.UU.). Este dispositivo permite, también con un acceso *ab interno*, en primer lugar, canalizar en conducto de Schlemm para realizar una viscodilatación. Una vez hecha, 360°, se procede a canalizar de nuevo, esta vez para realizar una trabeculotomía de 180 o 360°. Nuevamente existen ensayos clínicos en marcha; los resultados disponibles *in press* son prometedores, obteniendo descensos entre 5,8 y 10 mm Hg,¹⁸⁷ curiosamente logrados en los pacientes en los que no se combinaba la cirugía con la facoemulsificación.

3. Vía supracoroidea

A. Gold MicroShunt

El dispositivo Gold Micro Shunt (GMS) (SOLX Inc., Boston, MA, EE.UU.), fue uno de los primeros dispositivos en explorar la vía supracoroidea desde un punto de vista quirúrgico. En la Unión Europea fue aprobado con la marca CE en 2005.

El oro es un metal empleado en la Medicina por su poca antigenicidad. Se emplea tanto en la cirugía palpebral, como en el interior del globo ocular: implante en cámara

anterior y espacio supracoroideo, al no generar antigenicidad a pesar del porcentaje bajo de cobre que suele haber en su composición.¹⁸⁸ Se trata de un implante en forma de rectángulo formado por dos platos microperforados, con una parte más ancha en forma de “T” que se sitúa en la región posterior cuando está implantado en el espacio supracoroideo, y dejando también 1-1,5 mm del implante en cámara anterior. Existe una versión aún más ancha de grosor. Aunque inicialmente no se sabía exactamente el mecanismo de acción, la comunicación con cámara anterior y la presencia de un espacio hiporreflectivo alrededor del GMS sugería una filtración de humor acuoso hasta este nivel, y, por tanto, una ruta supracoroidea. Sin embargo, en un estudio con microscopía confocal, descubrió la presencia de microquistes conjuntivales, probablemente células caliciformes contenientes de humor acuoso, en más densidad y superficie en aquellos pacientes definidos como éxito quirúrgico.¹⁸⁹

Algunos estudios evaluaron la eficacia hipotensora a largo plazo. En un estudio de Skaat *et al.* observaron que no había diferencias significativas entre el implante de un dispositivo Baerveldt, GMS de 24 o de 48 quilates.¹⁹⁰ Sin embargo, informes posteriores han encontrado un porcentaje de fracaso moderado, con aparición de algunos efectos secundarios como pérdida de células endoteliales (a pesar de no haber un contacto directo), o la falta de un descenso tensional significativo.¹⁹¹ En los casos en los que se retiraba el implante, se observó un encapsulamiento parcial y un tejido pobre en colágeno y con reacción celular que obstruía en algunos casos las microperforaciones de la lámina.^{191,192}

B. STARflo®

El implante STARflo® (iSTAR Medical, Wavre, Bélgica) es un nuevo dispositivo de implantación supracoroidea. Está compuesto de un derivado de la silicona (STAR® Biomaterial), con configuración porosa. Aunque aún no está aprobado su uso en la FDA, existen dos versiones. Actualmente la comercializada es el modelo V2, de 5x8 mm, plano, y 275 µm de espesor. Por su diseño, está ideado para implantarlo de una manera similar al Gold MicroShunt: se accede al espacio supracoroideo mediante un bolsillo escleral, previo tallado de un flap de 7x3 mm.¹⁹³ Aunque en series de casos se ha logrado un descenso de hasta un 32% de la PIO,¹⁹⁴ la serie más larga hasta la fecha, por Fili y colaboradores, mostraba unos resultados modestos a 24 meses, y no exentos de complicaciones, desde desprendimientos coroideos autorresueltos, hasta descompensación corneal o hemorragia expulsiva, si bien aclararon que se implantó, en algunos casos, en pacientes con glaucomas refractarios.¹⁹⁵

V. CIRUGÍA DE LA CATARATA Y GLAUCOMA

En el manejo de los pacientes con glaucoma, existen comorbilidades que pueden influir en su manejo. A nivel mundial, la catarata sigue siendo la principal causa de ceguera, y dependiendo sobre qué población se realice el estudio, el glaucoma oscila entre la segunda y la tercera causa. Siendo dos enfermedades tan prevalentes, hay estudios que estiman que ambas coexisten en hasta un 20% de los pacientes.¹⁹⁶ Por tanto, la coexistencia entre ambas no implica solo un mayor incremento en el coste, sino también cambios en la evolución y el manejo del glaucoma.¹⁹⁷

I. Descenso de la PIO

1. Catarata sin glaucoma

Los pacientes que son intervenidos de cirugía de catarata experimentan habitualmente una disminución de la PIO. Existen teorías sobre su mecanismo exacto, tanto la expansión de las estructuras angulares,¹⁹⁸ como una posible reducción de la producción de humor acuoso por la tracción del cuerpo ciliar por la contracción de la cápsula posterior¹⁹⁹. La magnitud de este efecto, así como la duración y la relevancia estadística o clínica, están sin embargo algo más cuestionados. Son múltiples los estudios realizados, con técnicas quirúrgicas distintas, y con un diseño y metodología científicas que hacen que no siempre los resultados sean comparables.²⁰⁰ En uno de los estudios pioneros, Meyer y colaboradores estudiaron tanto el efecto de la disminución de la PIO como el flujo de salida del humor acuoso (C), no encontrando diferencias a lo largo de 1 año, excepto en aquellos ojos que partían de un C ya disminuido.²⁰¹ Empleando un instrumento algo más preciso, Alaghband y colaboradores comprobaron con Schiotz que sí existía un descenso de la PIO y un aumento del C en comparación con las medidas preoperatorias, si se realizaba un análisis por subgrupos y se consideraban por separado los pacientes con glaucoma.¹⁹⁸

Los estudios longitudinales también muestran resultados dispares, aunque parece existir una tendencia a que los pacientes con cirugía de cataratas mantengan un descenso de la PIO a largo plazo.²⁰² La magnitud es difícil de calcular: en el grupo del OHTS,²⁰³ se observaba una reducción de hasta el 30% en algunos pacientes, aunque las PIOs basales eran mayores que las de otros grupos.¹⁹⁹

2. Catarata en el glaucoma de ángulo cerrado

El ángulo cerrado implica un espectro de tres entidades: sospecha de cierre angular o contacto iridocorneal en $>180^\circ$, cierre angular primario (ángulo cerrado y presencia de PIO elevada o sinequias anteriores), y glaucoma primario por cierre angular (GPAC), que implica además daño glaucomatoso del nervio óptico.

El manejo de estas tres entidades es distinto. La iridotomía láser periférica sigue siendo, a día de hoy, el manejo más aceptado. Aunque la iridotomía láser no exime de necesitar tratamiento posterior, o la progresión a cierre angular o a GPAC,²⁰⁴ se ha observado una tasa de progresión de $1,2^\circ$ vs $1,3^\circ$ en pacientes tratados frente a no tratados con iridotomía.²⁰⁵

En los últimos años, se ha investigado sobre todo la utilidad de la cirugía de cataratas dentro de este espectro. Dada la baja progresión de las sospechas de cierre angular a GPAC, no hay evidencia a favor de cambiar la iridotomía por la cirugía de cristalino transparente. Sin embargo, hay evidencias a favor de la extracción de cristalino transparente en los pacientes con cierre angular primario y GPAC. El grupo de estudio EAGLE ha observado que, en pacientes mayores de 50 años, existe una superioridad significativa en el descenso de la PIO, en los cuestionarios de calidad de vida y en los análisis coste-utilidad,²⁰⁶ y aunque inicialmente supone un incremento en los costes, los modelos de costes a cinco y diez años muestran una reducción en comparación con la iridotomía.²⁰⁷

En pacientes con tratamiento farmacológico, la cirugía de cataratas también tiene un papel. Dos ensayos clínicos realizados por Tham y colaboradores mostraron que, excluyendo los casos de hipotonía, no había diferencias significativas en el descenso tensional entre pacientes operados de cataratas frente a cirugía combinada con trabeculectomía, aunque sí una reducción significativa en el número de colirios.²⁰⁸ En los casos médicamente no controlados, se producía el mismo fenómeno, logrando cifras tensionales similares y mismo número de reintervenciones, pero una mayor independencia de fármacos en los pacientes operados de trabeculectomía.²⁰⁹

3. Catarata en el glaucoma de ángulo abierto

Desde hace años, es conocido que en los pacientes con GPAA existe un descenso de la PIO tras la cirugía de la catarata.²¹⁰ La magnitud y la relevancia clínica de este descenso ha ido perfilándose con los años.

A. Solo cirugía de cataratas

Son varios los estudios que han encontrado que existe un descenso tanto de la PIO como del número de fármacos tras la cirugía de la catarata, y que además, en aquellos pacientes en los que se logra el descenso, el efecto, aunque menor, llega a observar hasta tres y cinco años después, según la serie estudiada.^{199,211-213} El descenso de la PIO parece que, además, depende de la PIO preoperatoria. Poley y colaboradores observaron en un estudio retrospectivo, que aquellos pacientes con PIOs de 23 a 29 mm Hg, lograban un descenso de hasta 8,5 mm Hg, mientras que el descenso era de 1,1 mm Hg en aquellos con PIOs basales de 15 a 17 mm Hg.²¹¹ Sin entrar en el mecanismo biológico que lo explicara, es esperable esta observación por el fenómeno de regresión a la media.

Sin embargo, se deben tener en cuenta algunas consideraciones respecto al descenso tras la cirugía. En un meta-análisis realizado por Armstrong y colaboradores, se observó que para el mismo rango de PIO y tiempo de seguimiento, en los pacientes con valores de 15 a 17 solo se lograba un descenso de 0,4 mm Hg, y de 1,48 mm Hg en los que partían de presiones de más de 20 mm Hg.²¹³

Además, considerando que son pacientes ya diagnosticados de glaucoma, es importante tener en cuenta aquellos en los que se descompensa la PIO preoperatoria. Slabaugh *et al.* analizaron 157 pacientes, en los que en hasta 60 pacientes aumentaba la PIO, siendo más frecuente en pacientes con varios tratamientos farmacológicos, tratamientos láser o cirugía de glaucoma previa.²¹⁴ Por último, algunos autores consideran que no solo se debe calcular el porcentaje obtenido de disminución de PIO, sino las probabilidades de obtenerlo. Empleando estadística bayesiana, Thomas y colaboradores encontraron que las probabilidades de encontrar un descenso de entre dos y tres mm Hg son de un 32 y 7%, respectivamente.²¹⁵

Con los datos disponibles actualmente y a falta de más estudios, se podría afirmar que, en efecto, en los pacientes con GPAA se obtiene un descenso de la PIO y de número de colirios, en casos leves a moderados, y esperando habitualmente un descenso de entre uno y tres mm Hg; sin embargo, por la frecuencia observada y el mantenimiento a largo plazo, el efecto hipotensor debería ser todavía considerado como adicional al hecho de eliminar la catarata y no como fin último de la cirugía, no siendo una clara sustitución de otras cirugías de glaucoma.

B. Facoemulsificación y cirugías clásicas

La cirugía filtrante de glaucoma sigue siendo la cirugía estándar para lograr un efecto hipotensor de mayor magnitud. Sin embargo, tras la trabeculectomía, la morfología y las rutas habituales cambian: entre otras, se produce una reducción en el calibre del conducto de Schlemm.²¹⁶ Por tanto, es importante saber el papel de otras cirugías concurrentes, como la catarata.

Catarata tras trabeculectomía

La complicación más frecuente tras la trabeculectomía es la aparición de cataratas. Si el paciente finalmente tiene que ser operado de cataratas, parece existir un aumento de la PIO en aquellos pacientes que son operados de cataratas frente a los que no.²¹⁷⁻²¹⁹ En estudios más recientes, a pesar de la heterogeneidad en la definición de fracaso, parece que, aunque las PIOs son similares, sí existe un mayor empleo de colirios en los operados de catarata y trabeculectomía.^{220,221} El hecho de encontrar una PIO baja antes de la cirugía de cataratas,²¹⁷ el hecho de realizar las cirugías separadas en el tiempo,²¹⁹ el empleo de 5-Fluoruracilo intraoperatorio,²²² un mayor tamaño de ampolla filtrante y el uso de antimetabolitos en la trabeculectomía,²²¹ parecen aumentar la supervivencia de la cirugía filtrante tras la facoemulsificación. No parece haber diferencias en el sitio donde se realice la cirugía.²²³

Existen varias teorías de por qué ocurre. Se ha postulado un periodo inflamatorio mucho mayor tras la facoemulsificación, tanto por las partículas del cristalino como por los ultrasonidos²¹⁷, mientras que la disminución de la producción de humor acuoso junto con una posible mayor salida por la vía uveoescleral debido a las citoquinas, podrían generar un menor flujo a través de la ampolla y favorecer su colapso.²¹⁸

Con la evidencia actual, el hecho de realizar la cirugía de catarata tras la trabeculectomía, si bien necesario, requiere de un buen estado de la ampolla previo a la cirugía, así como cuidados en el postoperatorio por el riesgo de un peor control.

Facotrabeculectomía

La coexistencia de cataratas y glaucoma, como se ha visto, hace plantear la posibilidad de realizar en el mismo acto quirúrgico trabeculectomía y cirugía de cataratas. En la revisión realizada por Friedman y colaboradores, se observó, con la evidencia disponible hasta entonces:²¹⁰

- Que la cirugía de cataratas conseguía a largo plazo un efecto hipotensor entre dos y cuatro mm Hg, a favor de la facoemulsificación dada la mayor PIO en las primeras 24 horas en la cirugía extracapsular.

- Que la facotrabeculectomía obtiene un efecto hipotensor de seis a ocho mm Hg, que supera a la facoemulsificación en eficacia hipotensora.

Estudios publicados a posteriori siguen mostrando una evidencia algo a favor de la cirugía combinada, más bien en control de las fluctuaciones y en beneficios más allá de colirios como la sensibilidad en la perimetría.²²⁴ Sin embargo, la evidencia sigue siendo baja,²²⁵ y la elección de una u otra puede estar condicionada por factores como los recursos económicos y accesibilidad a sistema sanitario, sin detrimento de la cirugía de cataratas.²²⁶

No obstante, en comparación, la trabeculectomía sola sigue mostrando superioridad respecto a la facotrabeculectomía.^{210,227} Ni siquiera la facotrabeculectomía, combinada con MMC, muestra superioridad respecto a la trabeculectomía con MMC.²²⁸ El uso de otros moduladores como las matrices de colágeno, aumentan discretamente la eficacia de la faco-trabeculectomía, pero sin llegar a superar a la trabeculectomía.²²⁹

FacoEPNP

Aunque más “joven”, la esclerectomía profunda no perforante (EPNP) es una cirugía ampliamente usada que ha demostrado tener ventajas respecto a la trabeculectomía, como un mayor perfil de seguridad, aunque se sigue postulando la mayor eficacia de la trabeculectomía. Cuando se combina con cataratas, la facoEPNP ha demostrado ser una cirugía suficientemente eficaz a largo plazo, con un ligero beneficio si se aplican antimetabolitos,²³⁰ y en algunas series ha demostrado ser no inferior a la facotrabeculectomía.²³¹ Lo que sí se ha observado es que parece haber un efecto adicional, al contrario que en la trabeculectomía, cuando se realiza en combinación frente a la EPNP sola,²³² aunque aún no hay evidencia suficiente y solo se muestra el beneficio en los estudios retrospectivos.²³³

C. Facoemulsificación y cirugías trabeculares *ab interno*

En el apartado IV se expusieron las técnicas trabeculares actuales. Sin embargo, las más empleadas y sobre las que hay mayor evidencia publicada son la trabeculectomía *ab interno* con Trabectome® y el micro-bypass iStent®, en sus dos versiones.

Como ya se expuso en el apartado IV, por sí sola, la cirugía con Trabectome presenta un efecto hipotensor suficiente como para plantearlo en pacientes con glaucomas leves a moderados.²³⁴ Con la evidencia actual, se ha visto que la combinación, respecto a la trabeculectomía *ab interno*, el descenso tensional aportado es mínimo, también en pacientes fáquicos.^{147,148} Por su parte, el iStent ha sido evaluado, aunque en menor medida. En dos revisiones recientes, analizando ensayos clínicos aleatorizados, se ha observado que la combinación de catarata y iStent es favorable respecto a la

catarata.^{129,225,235} Habrá que esperar, no obstante, a la comparación del iStent frente a catarata más iStent.

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta ahora, algunos autores recomiendan valorar la posibilidad de empezar con procedimiento combinado de MIGS y catarata en los pacientes con catarata y glaucoma. Esto podría suponer una ventaja para el futuro del manejo quirúrgico de dichos pacientes, debido a que:²³⁶

- Las cirugías combinadas facotrabeculectomía y facoválvula tienen riesgo de mayor número de complicaciones
- La trabeculectomía sigue siendo superior a la cirugía combinada.
- Existe un riesgo demostrado de fallo de la cirugía filtrante tras realizar facoemulsificación.
- Los pacientes pseudofáquicos tienen algunos riesgos disminuidos cuando se implantan tubos, como menos toque endotelial o la posibilidad de colocarlo en sulcus.
- Las cirugías MIGS, en su mayoría, no condicionan la realización de una cirugía filtrante clásica o implantación de un tubo.

VI. ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA

I. El endotelio

1. Morfología

El endotelio corneal es la capa más posterior de la córnea. Se trata de una monocapa de células, de 4-6 μm de grosor y 18-20 μm de diámetro,²³⁷ y una estructura hexagonal. Las células endoteliales tienen una orientación ápex-base bien definida, y en el ápex, la cara bañada por el humor acuoso, presentan microvellosidades.

El endotelio corneal se forma a partir de la primera oleada de migración celular a partir de la cresta neural. Se estima que, en los seres humanos, se forma en torno a las ocho semanas de gestación, aunque será inmadura. Tras la formación, son las células endoteliales la que forman la verdadera membrana basal sobre la que descansan, la membrana de Descemet, compuesta por colágeno tipo IV.^{65,238}

Durante el desarrollo del endotelio, se van formando interacciones intercelulares. En modelos animales, se ha observado que, como en otros epitelios, existen uniones gap imprescindibles para el desarrollo. Además, existen uniones intercelulares mediante zónulas ocludens (ZO-1) y N-cadherinas que, junto con las interdigitaciones que las unen, evitan el paso de parte del humor acuoso hacia el estroma.^{239,240}

Las células, además, se encuentran en fase G1 mientras están en contacto unas con otras y persistan estas uniones. Se ha visto que, frente a algunos estímulos, las células endoteliales pueden sufrir una transformación fibroblástica con aumento de producción de colágeno tipo I y IV, y por tanto, pérdida de parte de la transparencia.²⁴⁰

2. Fisiología

El endotelio tiene la importante función de mantener el resto de la córnea, concretamente el estroma, en unas condiciones de transparencia y grosor determinados para permitir la visión.

El estroma corneal supone el 85-90% del espesor total de la córnea. Está compuesto por fibras de colágeno tipo I y V, dispuestas de manera paralela para formar fibrillas, a su vez dispuestas en lamelas, formando ángulos rectos entre ellas.²⁴¹ Los queratocitos son el otro elemento importante. Es el tipo celular más abundante en el estroma, y entre otras funciones, se encargan de producir los proteoglicanos, además de contener cristalinas. Toda esta ultraestructura, mantenida así, es la que permite la transparencia de la córnea, y la reducción de la dispersión de la luz a su paso a través.²⁴¹ Teniendo en cuenta que la córnea es un tejido avascular, necesita de aporte de nutrientes tanto a

partir de la película lagrimal precorneal como del humor acuoso. La presencia de los proteoglicanos ejerce una presión de imbibición de unos 60 mm Hg.²⁴² Sin embargo, para mantener sus 550 μm de espesor y un 78% de contenido en agua,²³⁷ necesita de un mecanismo regulatorio. Para ello, es imprescindible el endotelio, tanto la función barrera como el transporte activo de fluido en dirección a la cámara anterior²⁴¹.

A. Función barrera

Las células endoteliales, tal y como se ha descrito antes, están unidas entre sí, y presentan complejos proteicos que las unen. Sin embargo, existe un espacio de entre 25 y 40 μm , más pequeño hacia la zona apical (aprox. 3 μm). La presencia de las uniones estrechas o *tight junctions*, junto con las uniones gap, distribuidas como uniones focales y no como una “banda” que rodee completamente a la célula, hace que sea permeable tanto al agua, como a macromoléculas de hasta 150 kDa de masa.²⁴³ A pesar de esto, es determinante su integridad para mantener el equilibrio entre el influjo producido por la permeabilidad y la presión de imbibición, y la función de extracción que se comentará. En situaciones que desequilibran esta relación intercelular, como en la contracción del anillo peri-unión de actomiosina (PAMR) en presencia de trombina, histamina o $\text{TNF-}\alpha$, genera un aumento del espacio intercelular y una desorganización de los microtúbulos que aumenta la permeabilidad.^{243,244} No obstante, la función barrera no se limita únicamente al contacto intercelular. Se cree que posee dos mecanismos más: uno, el limitar el paso de parte de los electrolitos secretados de manera activa para crear el gradiente que permite la salida de agua; dos, el mantenimiento de la polaridad ápico-basal, que permita entre otros, la distribución correcta de las proteínas integrales de membrana, como las encargadas del bombeo de iones.²⁴³

B. Función de bombeo

El otro mecanismo conocido para la regulación del contenido de agua es a través del bombeo que se produce a nivel endotelial. Entre los años 60 y 70 del siglo pasado, se descubrió que existían bombas metabólicamente activas capaces de regular el contenido acuoso de la córnea. Se postula como uno de los principales mecanismos, en tanto que la densidad mitocondrial de las células endoteliales solo es superada por los fotorreceptores.²⁴⁵

Sin embargo, aún no se conoce el mecanismo exacto. Existe un transporte activo de iones, principalmente Na^+ , Cl^- y HCO_3^- , realizado por bombas basolaterales como la Na^+/K^+ ATPasa, el cotransportador $1\text{Na}^+:2\text{HCO}_3^-$, intercambiador Na^+/H^+ y el $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ entre otros.²⁴⁶ A nivel apical encontramos, además, el CFTR y el CaCC, dependiente de calcio. Durante años, ha existido la teoría de que la presencia de este gradiente de carga favorecería el paso de agua, tanto a nivel intercelular como a través de la propia

célula.²⁴⁷ Sin embargo, el modelo electroosmótico también ha cobrado fuerza, en el que se postula que la carga negativa generada por el transporte de HCO_3^- a través del lado apical, favorecería entre otros el movimiento de Na^+ a través de la cara basolateral, y que a través de las *tight junctions*, pasaría el agua como cotransporte.²⁴⁶ Además, podría existir un tercer mecanismo a través de los canales de agua como las aquoporinas. Se ha observado que en ratones knock-out carentes de varios subtipos, la transparencia corneal no se altera, pero ante un insulto que la edematice, la recuperación es más lenta,²⁴⁸ lo que hablaría a favor de un mecanismo de “drenaje” en las situaciones en las que esté aumentado el flujo de agua.²⁴⁶

3. Envejecimiento

El endotelio corneal presenta modificaciones a lo largo de la vida. Durante la gestación, tras la formación de la primera capa antes de las 12 semanas, se producen cambios importantes. A partir de la semana 16, y hasta los dos años de vida posnatal (figura IX), disminuye la densidad. Esto ocurre no por una pérdida real de células endoteliales, sino por un aumento del diámetro corneal y, dado que disminuye la replicación, las células aumentan su tamaño,²⁴⁹ tanto en córnea central como periférica.²⁵⁰

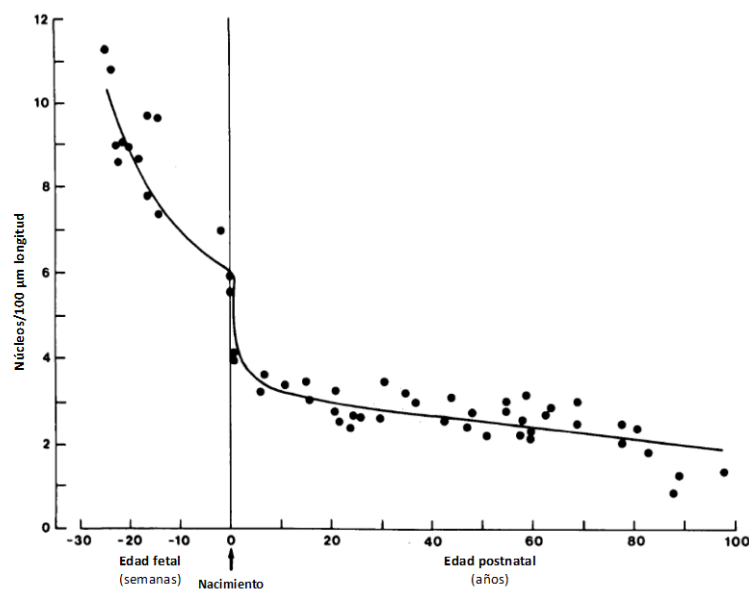


Figura IX. Función de pérdida por unidad de longitud a lo largo de la vida. *Adaptado de: Murphy C, et al. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25(3):312-322.*

A partir de los dos años, sin embargo, sí se produce una disminución en el número de células, aunque el descenso en la densidad es mucho menos rápido²⁴⁹. Hacia la etapa adulta, se ha observado una disminución de la densidad 0,5-0,6% por año⁸⁸ y un aumento del polimegatismo,²⁵¹ aunque existen grandes variaciones, como se ha observado al comparar distintas etnias.²⁵²

Esta disminución, habitualmente, no llega a un estado crítico por debajo de las 400-600 células/mm², a partir de la cual se compromete la viabilidad y la transparencia corneal,²⁵³ a menos que exista una noxa que disminuya su función y número.

4. Respuesta al daño

Casi cualquier tejido humano tiene, al menos, una respuesta parcial a una noxa, para repararla. En la córnea, el epitelio tiene la capacidad de renovarse de manera constante a partir de las células progenitoras encontradas en el limbo. Sin embargo, el endotelio no parece tener esa misma capacidad de regeneración, y ante daños como la cirugía de cataratas o la distrofia de Fuchs, parece que la respuesta es menor.²⁵⁴

Sin embargo, el endotelio corneal sí tiene cierta capacidad de regenerarse. Las células endoteliales tienen la capacidad de migrar, probablemente cuando pierden el contacto estrecho entre unas y otras. El otro mecanismo conocido es la expansión, encontrándose células más planas y con una morfología más redondeada.²⁵⁴ Estos mecanismos podrían compensar la pérdida normal, justificando el polimorfismo y el polimegatismo que presentan los pacientes más añosos. Se han ido identificando los mecanismos por los que se producen estos mecanismos. La presencia de factores de crecimiento, como el EGF, FGF o TGF- β , se han identificado como promotores.^{255,256}

En los últimos años se han descubierto nuevos horizontes respecto a la reparación del endotelio. Se cree que la membrana de Descemet puede jugar un papel clave, como fuente del sistema paracrino antes mencionado que promueve la extensión y migración. Una de las técnicas endoteliales, la realización de una descemetorrexia sin trasplante, ha resultado ser útil en algunos casos. La creación de una superficie más homogénea y lisa, además de estimular los factores de crecimiento por el acto quirúrgico, podría ser responsable de la migración.²⁵⁷ Pero los resultados más prometedores, aunque aún está en fase experimental, se muestran con los inhibidores de la Rho-kinasa (ROCK) Y-27632 y H-1152, que en modelos animales, han demostrado la proliferación de las células endoteliales y la reducción del edema corneal.²⁵⁶⁻²⁵⁸

II. El endotelio y cirugía de cataratas

La cirugía de cataratas, la cirugía intraocular más realizada, es uno de los factores que con más frecuencia puede generar alteraciones endoteliales. Si el acto quirúrgico genera un daño excesivo, o el recuento de partida es bajo, puede generar daño endotelial crítico y la consiguiente pérdida de transparencia.

Las técnicas antiguas, como la crioextracción, generaban grandes pérdidas endoteliales. Afortunadamente, las técnicas han evolucionado y las cirugías son cada

vez más seguras. Aún así, es inevitable cierto grado de pérdida de células endoteliales, estimado entre el 7-20%. Hayashi y colaboradores encontraban que tanto el tamaño del núcleo como la dureza de la catarata generaban un contacto directo catarata-córnea que dañaba al endotelio.²⁵⁹ En esta línea, Bourne y colaboradores encontraron que no existían diferencias significativas entre la cirugía extracapsular y la facoemulsificación, pero sí influía la dureza de la catarata y la aparición de vitreorragia. Sí encontraron que la cirugía extracapsular presentaba menor porcentaje de pérdida frente a la facoemulsificación en cataratas más maduras (11,8% vs 18,9%, respectivamente).²⁶⁰

La técnica quirúrgica influye desde otros aspectos. La cirugía con terminal coaxial presenta pérdidas endoteliales bajas, y existen diferencias en función de si se emplea un terminal de 1,8 mm (9,97% a 20,57%) frente al de 2,2 mm (8,87-12,03%). Además, el *faco-chop*, seguido del *stop&chop*, generan menor pérdida endotelial que la técnica de *divide&conquer*. En este sentido, la introducción del láser femtosegundo, también para la fragmentación del núcleo, no ha demostrado tener menor pérdida endotelial a largo plazo.²⁶¹

Otros factores como las burbujas de aire, la liberación de radicales libres,²⁶² o el tipo de viscoelástico empleado (siendo algo más protectores los viscoadaptativos²⁶¹) parecen tener influencia sobre la pérdida. Todo en su conjunto debe tenerse en cuenta para intentar minimizar el daño postoperatorio, ya que los pacientes con glaucoma, como se verá en el siguiente apartado, podrían estar más predispuestos a pérdida posterior al presentar una densidad endotelial menor que sujetos controles.²⁶³⁻²⁶⁵

III. El endotelio y el glaucoma

La relación entre el endotelio y el glaucoma ha sido ampliamente estudiada, tanto por las cirugías, los tratamientos farmacológicos y laserterapia, como por la propia asociación de glaucoma y posibles anomalías endoteliales.

Los distintos tipos de glaucoma parecen tener algunas alteraciones en el endotelio, aunque los resultados no son concluyentes. En los pacientes con cierre angular, algunos autores consideran que es un factor predisponente para encontrar un menor recuento (por debajo de las 2.000 células/mm²) previo a la realización de cirugía de cataratas.²⁶⁶ Sihota y colaboradores encontraron, además, que el porcentaje de pérdida era mayor en aquellos pacientes con ataque agudo de glaucoma, seguidos de los pacientes con GPAC y de los pacientes subagudos/cierre angular primario (35,1%, 9,4% y 2,6%, respectivamente), influyendo además el número de horas en las que se mantenía el ataque agudo de glaucoma.²⁶⁷ Esto contrasta, sin embargo, con estudios más recientes en los que no se encuentran diferencias entre los tipos de cierre

angular, tras iridotomía.²⁶⁸ Menos claro queda en el GPAA²⁶⁹. Mientras que muchos estudios no encuentran diferencias entre HTO y GPAA respecto al recuento,²⁷⁰ otros autores sí que encuentran diferencias en los pacientes con NTG y GPAA, aunque podría ser más por una influencia de la PIO mantenida y no por patología endotelial *per se*.

Dos formas especiales de glaucoma de ángulo abierto son el síndrome de dispersión pigmentaria y la pseudoexfoliación. En el primero, no parece haber diferencias en el endotelio respecto a pacientes normales,²⁷¹ aunque hay muy poca evidencia al respecto. En el caso de los pacientes con PSX, sí parece encontrarse una tendencia a presentar un menor recuento endotelial, aunque los resultados son contradictorios en lo que respecta al polimegatismo y pleomorfismo.^{263–265}

Teniendo en cuenta que los pacientes con glaucoma pueden tener una pérdida endotelial “de base”, sacar conclusiones respecto al efecto de la medicación tópica, parece complicado. La mayor parte de los estudios parecen mostrar una seguridad alta,^{272,273} aunque también se ha notificado una pérdida anual mayor de lo calculado como fisiológico.²⁷⁴ Quizás sí se debería tener en cuenta, en los pacientes con un recuento endotelial bajo o con patología corneal previa, el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica de uso tópico, pues sí se han notificado casos de descompensación corneal.²⁷³

Las cirugías intraoculares de segmento anterior ocasionan disminución del recuento endotelial, tanto a nivel central como periférico. La cirugía de glaucoma no es una excepción. Las trabeculectomías, de manera aislada, producen un descenso aproximado del 6-7%, con un seguimiento a partir de los tres meses.^{275,276} La descompresión y el aplanamiento de la cámara podrían ser mecanismos para la pérdida endotelial, menor que la cirugía de cataratas. Para evitarlo, se han empleado mantenedores de cámara anterior,²⁷⁷ que si bien han demostrado algo menos de descenso, alarga la cirugía en 18 minutos y los resultados no son significativamente mejores.

Hay autores que encuentran porcentajes similares cuando se aplican antimetabolitos, pero en términos generales, se considera que aplicar MMC genera un mayor daño corneal y la consiguiente pérdida endotelial.²⁷⁸ No parece haber diferencias entre distintas concentraciones, ni tampoco si se aplica con inyección subconjuntival frente a esponjas empapadas con MMC.²⁷⁹ Aunque es discretamente superior, no hay diferencias significativas entre la pérdida con MMC (6,7%) frente al 5-FU (8,6%).²⁸⁰

La cirugía combinada, como ya se ha visto en el apartado IV, puede generar algunas complicaciones en el postoperatorio. Una de ellas es el recuento endotelial, que es mayor la pérdida en comparación con solo trabeculectomía, entre un 12 y un 24%,

aunque las diferencias están más marcadas en el seguimiento temprano más que en el tardío.^{276,281} Si se ha observado que, cuando se realiza la facoemulsificación por vía escleral, frente a la “faco” por incisiones vía córnea clara y un tapete distinto, parece existir una mayor pérdida endotelial cuando la cirugía se hace “por dos sitios”,²⁸² aunque las diferencias parecen desaparecer a partir del año (7,8% frente a 11,8%).²⁸³ Donde se encuentran las mayores diferencias, hasta una pérdida del 40%, es en los que se hace la cirugía combinada, en dos tiempos.²⁷⁶

En este sentido, las cirugías no perforantes como la EPNP, presentan un perfil de seguridad más alto, con pérdidas endoteliales menores que la trabeculectomía. La pérdida endotelial también parece ser menor cuando se combina con cirugía de cataratas, respecto a la faco-trabeculectomía (7,8% vs 12,3%).²⁸¹ Sin embargo, existen otras complicaciones como el hematoma predescemético,²⁸⁴ aunque parece ser más frecuente en otras cirugías no perforantes.²⁸⁵

Los dispositivos de drenaje también generan daño endotelial. En las publicaciones de los estudios comparativos más importantes, el *TVT* y el *ABC*, se evaluó la seguridad de estos dispositivos. En el *TVT*, se observó que el implante de Baerveldt tenía mayor riesgo de descompensación corneal respecto a la trabeculectomía, aunque no encontraban diferencias significativas a cinco años.¹⁰⁴ Por su parte, el *ABC* observó hasta un 20% de descompensaciones corneales para Baerveldt y Ahmed, aunque achacaron la pérdida a patología corneal previa.¹¹⁵ En estudios más recientes, sí cuantificando la pérdida y comparando el cuadrante supero-temporal con otros, se observó que existe una disminución del recuento endotelial atribuible al implante, y que tanto la distancia en mm hasta la córnea como la colocación cámara anterior vs sulcus, influyen en la velocidad de pérdida.^{286,287} Existen múltiples teorías sobre el origen de la pérdida endotelial. Una de las más defendidas es la alteración del flujo en cámara anterior, tanto por el drenaje como por un flujo retrógrado que se produjera desde el plato. La menor capacidad de drenaje que presentan algunos dispositivos podría justificar el enlentecimiento de la pérdida, que varía desde un -10,7% en el primer año hasta un 2,7% a partir del tercer año, según algunas series.²⁸⁸

Las alternativas quirúrgicas, incluyendo las cirugías MIGS, no parecen estar exentas del daño endotelial. Con la excepción del implante ExPRESS®, que parece ser poco lesivo,^{289,290} se ha observado también pérdida del recuento endotelial en pacientes operados de catarata e implante HYDRUSS.²⁹¹ Arriola-Villalobos y colaboradores encontraron una pérdida del 14% en el primer año.²⁹² Aún faltan estudios comparativos y prospectivos a largo plazo, que permitan hacer una valoración más fidedigna.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

1. El control quirúrgico del glaucoma, logrando un descenso tensional con mayor o menor reducción del número de colirios, sigue teniendo un papel clave en el manejo de los pacientes que presentan esta patología, ya que hoy en día el descenso de la presión intraocular sigue siendo el único factor de riesgo modificable que permite retrasar la evolución de la enfermedad.
2. Las cirugías filtrantes clásicas y los dispositivos de drenaje son técnicas vigentes hoy en día que, a pesar de las mejoras en el diseño y en la técnica quirúrgica, siguen relegándose hasta que los pacientes alcanzan un estadio más avanzado, dada las potenciales complicaciones que podrían llevar en último lugar a la pérdida de la visión. El auge de las denominadas técnicas MIGS ha sido posible ya que se han posicionado como técnicas quirúrgicas con un alto perfil de seguridad; aportan, además, una pronta recuperación del paciente con la consiguiente repercusión positiva tanto en la carga asistencial y como en el propio paciente; pero también, logran un descenso moderado de la presión y del número de fármacos. Por tanto, estas cirugías podrían estar indicadas en estadios más precoces de la enfermedad.
3. Las técnicas MIGS, sin embargo, aún no están del todo definidas. Han despertado un gran interés aquellas que emplean la vía trabecular, en aras de la conservación de la conjuntiva para otras posibles intervenciones en el futuro, tanto por no emplearla en el acto quirúrgico, sino también por la recuperación inherente a la eliminación de uno o varios fármacos antiglaucomatosos en el postoperatorio. No obstante, existen muchos dispositivos y técnicas sobre esta vía, y no todos han sido suficientemente bien evaluados para ver si existe como tal este efecto hipotensor. El abordaje trabecular empleando implantes ha demostrado, al menos a medio plazo, un grado de efectividad moderado y una baja tasa de complicaciones, en comparación con las cirugías filtrantes, suficientes como para que en el futuro se consolide como técnica. El desarrollo de un nuevo dispositivo de corte de la malla trabecular que eliminaría el tejido patológico, evaluada de manera prospectiva y comparativa, podría ser interesante si se confirmara dicho efecto hipotensor y dicho perfil de seguridad, con la posible inclusión en el algoritmo terapéutico de los pacientes con glaucoma.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS

Las cirugías MIGS parecen tener cierto grado de eficacia para descender la PIO. Una de estas técnicas, la eliminación al menos parcial de la malla trabecular con el Trabectome®, parece tener cierto grado de efecto hipotensor. Además, la cirugía de catarata ejerce un efecto hipotensor transitorio e inferior a las cirugías de glaucoma.

Partiendo de estas premisas, se ha elaborado la siguiente hipótesis

1. Hipótesis principal. La técnica MIGS de trabeculotomía *ab interno* realizada con Kahook Dual Blade® (en adelante, KDB) genera un descenso tensional adicional, tanto en cifras de presión intraocular como en reducción del número de colirios respecto al periodo preoperatorio, en glaucomas de ángulo abierto e hipertensos oculares. Cuando la cirugía se combina con cirugía de cataratas mediante facoemulsificación, este efecto es mayor que el logrado con la sola realización de la cirugía de cataratas.
2. Hipótesis secundaria. La trabeculotomía *ab interno* con Kahook Dual Blade® es una técnica segura, que muestra las mismas complicaciones potenciales que la cirugía de catarata realizada de forma aislada.

II. OBJETIVOS

Por tanto, con el fin de responder a las hipótesis planteadas, se describen los objetivos concretos desarrollados en esta tesis:

I. Objetivos principales

1. Evaluar el efecto hipotensor de la cirugía de trabeculotomía *ab interno*, combinada con cirugía de cataratas, en términos de reducción de la presión intraocular y del número de fármacos hipotensores, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.
2. Evaluar dicho efecto en comparación con la cirugía de cataratas aislada.

II. Objetivos secundarios

- 1.- Valorar el perfil de seguridad de la combinación de ambas, tanto intraoperatorio como postoperatorio.
- 2.- Valorar el éxito total, absoluto y relativo de la intervención

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

I. MÉTODO

I. Diseño del estudio

Se trata de un estudio tipo ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado y unicéntrico, de evaluación clínica de una técnica quirúrgica.

El protocolo de estudio fue diseñado en colaboración con el Dpto. de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Dicho protocolo fue diseñado para adecuarse a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica en humanos. Además, fue aprobado por el Comité ético de Investigación Clínica (en adelante, CEIC) del HCSC, en enero de dos mil diecisiete (Anexo I). El protocolo incluyó además una hoja de notificación de posibles efectos adversos (Anexo II). El estudio fue registrado como ensayo clínico, en el registro oficial de ensayos en EE.UU.: ***ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04202562.***

Dado que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, a los participantes se les explicó que podían ser incluidos en cualquiera de los grupos de estudio. Si ambos ojos eran elegibles para la inclusión dentro del estudio, se explicaba que cada ojo podía pertenecer a cualquiera de los dos grupos de tratamiento. La aleatorización de cada ojo seleccionado a cada uno de los grupos de tratamiento fue realizada a través de la generación de una secuencia en dos grupos (grupo 1 = cirugía combinada, grupo 2 = cirugía de cataratas), mediante el “*Random Sequence Generator*” de www.randomization.org. Cada ojo seleccionado era asignado a los números del 1 al 42 (y por tanto a cada grupo de tratamiento) siguiendo el orden en el que eran ubicados en el quirófano y no según el reclutamiento en consulta. El cirujano era informado tras acabar la cirugía de catarata, si el ojo intervenido estaba asignado al grupo de cirugía combinada o solo intervención de cataratas, y a cada uno de los pacientes le fue comunicado en la primera visita postoperatoria el tipo de intervención al que había sido sometido.

Se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio alguno en el seguimiento posterior de su patología, y sin tener que dar explicaciones.

II. Selección de la muestra

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes de la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC. Los pacientes fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico consecutivo, durante la vigencia de la aprobación del

comité de ética para realización del estudio. A los pacientes del servicio de Glaucoma que cumplían los criterios de inclusión, se les ofrecía, bien en consulta, o bien mediante una entrevista convocada con el paciente, la posibilidad de participar en dicho estudio.

A todos los pacientes se les solicitó consentimiento para ser incluidos en el estudio. Tras explicar en qué consistía el estudio, detallando ambas intervenciones, las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, siempre con lenguaje comprensible para el paciente y evitando tecnicismos, estos firmaron dos copias del consentimiento informado de participación del estudio, que incluía además una hoja de información explicativa sobre el estudio y la intervención. Una de las copias de este documento fue archivada de manera correspondiente en el fichero de investigación del departamento de Glaucoma. (ANEXO III).

Los pacientes candidatos para participar en el estudio, a los que se les ofrecía la participación, debían cumplir en al menos uno de los ojos, alguno de los dos perfiles clínicos planteados para poder ser incluidos:

- Pacientes con $AV \leq 0,4$ en escala decimal, en tratamiento con al menos un fármaco hipotensor tópico, con indicación de cirugía de cataratas para la mejoría de la AV.
- Pacientes con $AV > 0,4$ y $< 0,6$, en los que, dada la presencia de catarata quirúrgica y tratamiento farmacológico, y con PIO límite, la indicación de cirugía de cataratas era tanto la mejoría de la AV como un efecto hipotensor adicional.

El tamaño de la muestra vino dado por el tiempo de reclutamiento activo durante el año 2017 por el cual fue vigente el estudio, no siendo calculado de antemano. El número total de ojos reclutados surge de la suma de cirugías del grupo intervención y del grupo control, con una proporción de 1:1.

Criterios de inclusión:

- Sujetos con edades comprendidas entre 18 y 85 años.
- Capaces de comprender los requisitos del estudio y dispuestos a seguir las instrucciones, dar el consentimiento informado por escrito y aceptar cumplir con todos los requisitos del estudio, incluidas las visitas de seguimiento requeridas.
- PIO preoperatoria ≤ 24 mm Hg, con al menos un fármaco hipotensor tópico antes de la intervención.

- Diagnóstico de GPAA o glaucoma secundario de ángulo abierto, incluyendo PSX y síndrome de dispersión de pigmento, con confirmación gonioscópica al momento del diagnóstico (visualización del espolón escleral al menos en dos cuadrantes).
- Glaucoma leve a moderado, de acuerdo con la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson.²⁹³
- Para los pacientes en los que los dos ojos sean elegibles para el estudio, ambos ojos podrán incluirse en el estudio, pudiendo tener la misma intervención en ambos o distinta, en función de la aleatorización.

Criterios de exclusión:

- No estar dispuesto a firmar el consentimiento informado o que no pueden acudir a todas las visitas programadas en el protocolo.
- Mujeres embarazadas o en estado de lactancia, o mujeres en edad de procrear que no puedan usar métodos anticonceptivos fiables.
- Pacientes con diagnósticos de glaucoma diferentes a los mencionados en los criterios de inclusión.
- Los pacientes con Síndrome de Sturge-Weber u otras enfermedades asociadas al aumento de la presión venosa episcleral.
- Agudeza visual mejor corregida menor de 0,1 en al menos un ojo (escala decimal).
- Cristalino transparente.
- Glaucomas no controlados farmacológicamente o glaucomas avanzados, en los que la indicación principal fuera de cirugía filtrante o dispositivo de drenaje.
- Necesidad de otros procedimientos oculares (queratoplastias o cirugías de retina) en los primeros seis meses inmediatos al inicio del estudio.
- Cirugía de retina con banda escleral o aceite de silicona presente.
- Pseudofaquia o afaquia quirúrgica previa.
- Pacientes en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios esteroideos oculares.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral.
- Pacientes con anticoagulantes orales que no se puedan suspender por su patología cardiovascular de base.
- Cirugías de glaucoma previas: implante de dispositivos de drenaje, trabeculectomía, EPNP, MIGS, MPGS o procedimientos ciclodestructivos.

- Pacientes con deterioro del estado general de salud, o que, por motivos diferentes a la salud, no pudieran acudir a las visitas que formaban parte del calendario, o que no pudieran cumplir el seguimiento mínimo de un año.

III. Calendario de visitas

	Preoperatorio	24h	1 sem	1m	3m	6m	12m
Historia clínica	•					•	•
Examen con LH	•	•	•	•	•	•	•
Biomicroscopía	•	•	•	•	•	•	•
PIO	•	• [↑]	•	•	•	•	•
Gonioscopia	•						
OCT-SA	•					•	•
Funduscopia	•		•	•	•	•	•
OCT-n.o.	•					•	•
Perimetría	•			•	(•)	•	•
Rec. endotelial	•			•	(•)	•	•
Pentacam	•				•	•	•
Biometría	•						

Tabla IV. Detalle del calendario de visitas. LH = lámpara de hendidura; h = horas; sem = semanas; m = meses. [↑] A las 24 horas, la PIO era medida con el Icare®. (•) exploración opcional, si no se había realizado en la visita anterior.

IV. Historia clínica y exploración oftalmológica

Los pacientes que formaron parte del estudio fueron estudiados siguiendo un protocolo exploratorio, según el calendario antes explicado, que constaba de:

1.. Historia clínica

La historia clínica, si bien ya disponible por ser pacientes del departamento, fue actualizada antes del inicio del protocolo. En ella se incluyeron:

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, raza.
- Antecedentes personales generales.

- Antecedentes personales oftalmológicos: cirugías previas, tratamientos médicos previos, infecciones, uveítis, patología del desarrollo, e historial refractivo
- Tratamientos farmacológicos para el glaucoma, actuales y previos

La actualización de estos datos formaba parte de la anamnesis como en el acto médico habitual, además de para detectar una posible contraindicación que el paciente no hubiera notificado previo a la inclusión en el estudio. Los datos de edad y sexo, y medicación oftalmológica usada antes del inicio del estudio, fueron recogidos para el análisis estadístico.

2.. Exploración oftalmológica

A. Determinación de agudeza visual corregida para visión lejana

La agudeza visual fue explorada con el proyector CP-500 (Shin-Nippon by Rexxam Co. Ltd, Kandatsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokio, Japón) (Figura X), medida con alfabeto latino y expresado en escala decimal, con la mejor corrección del paciente. La exploración se realizó siempre en la misma sala y con condiciones lumínicas similares.



Figura X. Proyector para medición de agudeza visual.

B. Examen con lámpara de hendidura

La exploración de los pacientes, tanto preoperatoria como en el año de seguimiento, fue realizada con la lámpara de hendidura SL-D7 y cámara digital DC-3 integrada (Topcon Medical Systems, Oakland, Nueva Jersey, EE.UU.) (Figura XI). En el postoperatorio, se determinó el estado de la córnea, el grado de inflamación (si lo

hubiera) y las posibles incidencias inmediatas y tardías tras la cirugía, la presencia o no de restos de malla trabecular, y el correcto implante de la LIO.



Figura XI. Lámpara de hendidura.

C Determinación de la PIO

La toma de la PIO se realizó mediante tonometría de aplanamiento. El dispositivo empleado fue un tonómetro de mano Perkins Mk3 (Haag-Streit UK, Edinburgh Way, Harlow, Essex), tras la instilación de fluoresceína sódica 2,5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml, en solución acuosa (COLIRCUSI FLUOTEST®, Alcon Cusí, El Masnou, Barcelona) (Figura XII).



Figura XII. Tonómetro de aplanamiento manual, modelo Perkins.

Se realizaban dos medidas y se registraba la media entre ambas si la diferencia era menor de dos mm Hg. Si ocurría lo contrario, se realizaba una tercera medida y

tomaba la mediana. Para detectar los picos hipertensivos a las 24 horas, se determinó la PIO con un método menos invasivo, con el tonómetro de rebote Icare® TA01i (ICARE FINLAND OY, Vantaa, Finlandia).

D. Gonioscopia y OCT de segmento anterior

Los pacientes, por pertenecer al departamento de glaucoma, presentaban una gonioscopia al diagnóstico, que fue re-comprobada en el momento del reclutamiento para confirmar la normalidad del trabeculum. Para ello, se empleó la lente de cuatro espejos (G-4 Four-Mirror Glass Gonio Lens, Volk Optical Inc., Mentor, OH, EE.UU.), empleando hidroxipropil metilcelulosa al 2% (METHOCEL®, OmniVision, Puchheim, Alemania), y tras la instilación de oxibuprocaina 4 mg/ml + tetracaína 1 mg/ml (Anestésico Doble® colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

Además, se obtuvieron imágenes con el módulo de segmento anterior del Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemania). Esta función permite obtener imágenes de alta resolución de la cámara anterior y córnea, ángulo y esclera. Se tomaron imágenes del área nasal del ángulo de manera preoperatoria y en el seguimiento de los pacientes, para determinar los cambios a nivel de la malla trabecular.

E. Funduscopia

El fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta se realizó con la lámpara de hendidura y una lente de 90D (Volk Optical Inc., Mentor, OH, EE.UU.) mediante midriasis farmacológica con tropicamida 10 mg/ml (COLIRCUSI TROPICAMIDA®, Alcon Cusi, El Masnou, Barcelona). Por ser pacientes de glaucoma, además, se examinó con especial detalle el nervio óptico y el polo posterior.

F. OCT de nervio óptico

Se realizó una OCT de nervio óptico Spectralis SD-OCT (Figura XIII).



Figura XIII. Tomografía de coherencia óptica

El OCT determina de manera automática el diámetro del nervio y la excavación. Cuando ha calculado el anillo neuroretiniano segmenta la RNFL. Si existían errores en la segmentación, las líneas de referencia anterior y posterior fueron redefinidas de manera manual. Se tomó como referencia una OCT con dilatación pupilar, bien segmentada. El “*eye tracker*” permite tomar, en exploraciones sucesivas, los mismos cortes de OCT en la misma área, ya que detecta los movimientos oculares involuntarios y reajusta la zona de escaneo, al tomar como referencias puntos de la imagen anérita del nervio óptico. Esta tecnología permite aumentar la reproducibilidad de la prueba a la hora de detectar el grosor de RNFL, sobre todo en pacientes con glaucoma.²⁹⁴

G. Perimetría automatizada

Se emplearon el campímetro G1-TOP, Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Suiza) y el Humphrey 750 Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania). En las perimetrías realizadas con Octopus, el valor “MD” representa el defecto medio, esto es, la media aritmética de las diferencias de sensibilidades de cada punto respecto a la base normativa de una persona con la misma edad; mientras en Humphrey, “MD” es la desviación media, un concepto similar ya que es nuevamente un promedio de las diferencias respecto a los valores de normalidad, acordes a la edad. Aunque los conceptos son extrapolables, en Octopus los valores “negativos” indican buena sensibilidad, y valores positivos más elevados implican un mayor daño campimétrico (independientemente de la etiología); mientras que, en Humphrey, los valores son tanto peores cuanto mayor sea la cifra expresada en negativo. Además, la realización de ambas técnicas es distinta, dado que emplean distintos patrones, iluminación de fondo o tamaño del estímulo, entre otros.²⁹⁵ Por ello, se han creado fórmulas para

convertir algunos de los valores de Humphrey a Octopus, como ya se ha descrito en la literatura.²⁹⁶

En cada visita, antes de realizar la campimetría, se les explica el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada. El ojo no explorado fue tapado con un oclisor. Se aceptaron como criterios de fiabilidad:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 25%
- Pérdidas de fijación inferiores al 25%.

El grado de afectación glaucomatosa se basó en la clasificación de Hodapp-Anderson-Parrish atendiendo a los valores de perimetría computarizada: pacientes con glaucomas leves aquellos que presenten una desviación media o defecto medio (MD) entre cero y seis dB, y glaucomas moderados si los valores están entre seis y 12 dB.²⁹³ En cada paciente se empleó el mismo campímetro a lo largo del seguimiento para minimizar el error de aprendizaje de una prueba distinta. En el caso de Humphrey, la pérdida de MD se expresa con signo negativo, mientras que en Octopus, se expresa con signo positivo.²⁹⁷

Se consideró progresión campimétrica la aparición de:²⁹⁸

- Un nuevo defecto reproducible: tres o más puntos no fronterizos pierden 5dB o más.
- Profundización del defecto: tres o más puntos contiguos con defecto que empeoran más de diez dB.
- Extensión del defecto: dos puntos (en los 15° centrales) o bien tres o más puntos (entre los 15° y 30°), añadidos a un defecto previo, que empeoran más de diez dB.
- Depresión difusa: el MD empeora más de 3dB sin otra causa que lo justifique.

H. Biomicroscopía especular

El conteo endotelial se realizó con el microscopio especular EM-3000 (Tomey Corporation, Nagoya, Japón) (Figura XIV).



Figura XIV. Microscopio especular para el recuento endotelial.

Los microscopios especulares capturan la imagen de las células endoteliales de la córnea con un sistema de no contacto. El paciente se coloca como en una exploración rutinaria en lámpara de hendidura, y gracias a la pantalla táctil en la que vemos el ojo de nuestro paciente, se centra automáticamente en la pupila. El centrado también se puede hacer con una palanca de control. Cuando enfoca la imagen, de manera automática dispara 15 fotografías en serie, con una fuente de luz tipo LED. El dispositivo permite seleccionar el lugar de la toma de fotografías, entre 7 puntos, un punto central y seis periféricos a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas en una circunferencia de seis milímetros de diámetro. Las fotografías generadas son de 0,25x0,54 mm, y el software del microscopio permite un conteo automático del número de células por mm², además del tamaño y el coeficiente de variación, porcentaje de polimegatismo y pleomorfismo, y el grosor corneal. Permite además un ajuste manual, para minimizar el error, en función del tamaño de las células.

Al no ser un dispositivo que pudiera causar una pérdida constante de células endoteliales, la determinación se hizo en el área central. En dos tomas separadas, se realizaba el conteo endotelial (células/mm²) con la biomicroscopía. Se anotaba el promedio de ambas, excepto que hubiera una diferencia de más del 5%, en cuyo caso se tomaba una tercera medida que era la que se registraba. No se tuvieron en cuenta los coeficientes de variación y hexagonalidad en la historia clínica, si bien se repetían las mediciones en las que hubiera un coeficiente de variación por encima del 40%.

I. Topografía corneal con Pentacam

Para determinar una posible influencia de la *trabeculotomía ab interno* con el Kahook Dual Blade, sobre los valores queratométricos, se determinó la queratometría simulada (de la cara anterior) con un topógrafo con una cámara rotatoria que emplea la tecnología Scheimpflug, el Pentacam® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) (Figura XV).

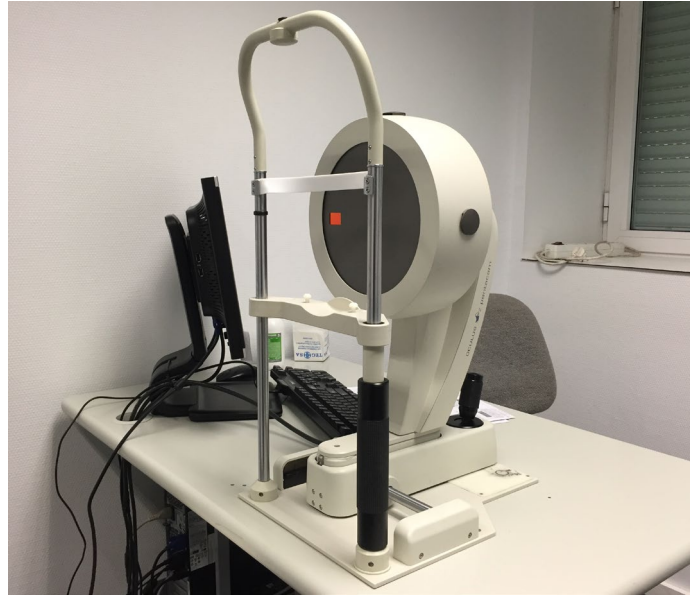


Figura XV. Topógrafo.

J. Biometría

El cálculo de la lente intraocular fue realizado con dos biómetros, el Lenstar® 900 (Haag-Streit AG, Koeniz, Suiza), que emplea reflectometría de baja coherencia óptica, y posteriormente fue sustituido por el IOLMaster® 700, basado en tomografía de coherencia óptica tipo swept-source (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania) (Figura XVI). El protocolo del estudio y la fiabilidad de los resultados visuales no se vieron afectados por este cambio, dado que existe una excelente correlación clínica entre los cálculos de ambos aparatos, encontrándose una diferencia clínicamente no significativa de 0,05D empleando la fórmula de cálculo SRK/T.²⁹⁹



Figura XVI. Biómetros empleados. A. Lenstar® 900. B. IOLMaster® 700.

4. Variables recogidas

Con los dispositivos expuestos, se han recogido las siguientes variables

A. Variables cualitativas

- Sexo, tipo de glaucoma (GPAA, PSX, PDG o HTO).
- Modelo de lente implantada. Si no estaba ubicada en saco capsular, se especificaría aparte.
- Tipo de fármaco (análogos de prostaglandinas, β -bloqueantes tópicos, α_2 agonistas e inhibidores de la anhidrasa carbónica, tópicos u orales).
- Grupo de intervención (cirugía combinada o cirugía de catarata).
- Tipo de lente intraocular (nombre comercial, y potencia en dioptrías).

B. Variables cuantitativas

- Presión intraocular (en mm Hg)
- Número de fármacos hipotensores empleados
- Recuento endotelial (densidad, en células/mm²)
- Queratometría simulada de la cara anterior (simK, en dioptrías)
- Agudeza visual en escala decimal
- Grosor promedio de capas de fibras nerviosas del nervio óptico (en μm)
- Sensibilidad promedio (defecto medio) de la perimetría (en decibelios, dB)
- Amplitud de la trabeculotomía realizada (en grados, determinado por gonioscopia intraquirúrgica).
- Dureza de la catarata en escala Barraquer (decimal).

Todas las variables cuantitativas fueron recogidas antes y después de cualquiera de las dos intervenciones quirúrgicas, excepto la dureza de la catarata (preoperatorio) y los grados de trabeculotomía (intraoperatorio).

II. MATERIAL

I. El Kahook Dual Blade

El Kahook Dual Blade® (KDB) (New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, EE.UU., y distribuido en la Unión Europea por AJL Ophthalmic S.A., Álava, España), es un instrumento de corte para uso oftálmico, clase IIa. Tal y como indica la ficha técnica, disponible en la caja de cada ejemplar, se trata de un bisturí oftálmico, de un único uso, diseñado para realizar un corte manual en la malla trabecular. El dispositivo está indicado para cirugía de glaucoma, tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

El bisturí o trabeculotomo, está formado por un mango o asa de plástico, con una muesca que indica la dirección de corte; y un cuerpo de acero inoxidable de categoría quirúrgica.

En el extremo de acero, el KDB presenta una forma diseñada específicamente para realizar la trabeculotomía (Figura XVII):

- La punta (1) perfora la malla trabecular, y la rampa posterior (2) despega el tejido.
- A medida que se avanza en la circunferencia del ángulo, la malla trabecular es cortada por las dos cuchillas o bordes laterales (3, línea discontinua roja), generando un corte limpio.
- El talón o base (4) hace de tope para evitar el daño a la cara interna del conducto de Schlemm.

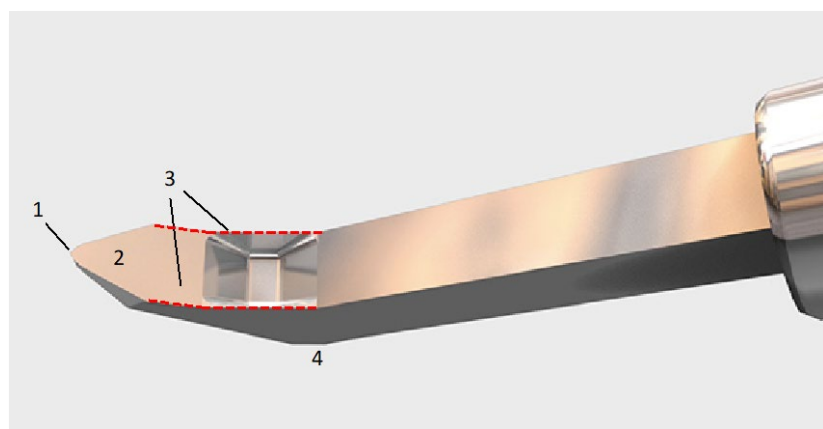


Figura XVII. Ilustración adaptada, detalles de la punta del dispositivo KDB (New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, EE.UU.).

Para mantener las propiedades de corte del dispositivo, no se puede re-esterilizar ni emplear en otro paciente.

El KDB fue certificado por la empresa LNE/G-MED (París, Francia) como apto para la obtención del marcado o sello CE de dispositivo médico, con validez a partir del 1 de octubre de 2016 (certificado nº. 31829, Addendum nº. T000120-1-T, categoría “Ophthalmic Surgical Instruments”).

III. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica empleada fue la misma para todos los pacientes. Dado que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, todos los pacientes eran intervenidos en primer lugar de facoemulsificación e implante de lente intraocular (LIO), tras lo cual, en función del grupo de intervención al que habían sido asignados se informó al cirujano si debía hacer trabeculotomía *ab interno* a continuación, o finalizar. Todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos expertos en glaucoma, y con amplia experiencia en cirugías angulares y técnicas MIGS.

I. Preparación preoperatoria

A todos los pacientes se les instruyó, previo a la cirugía, para emplear toallitas de higiene palpebral entre tres y cinco días antes de la intervención. En este estudio no se empleó profilaxis antibiótica tópica previa a la cirugía.

Las cirugías se realizaron con anestesia tópica, tras instilación de oxibuprocaina 4 mg/ml + tetracaína 1 mg/ml (Anestésico Doble® colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España), y lidocaína intracamerular al 1%, sin adrenalina. Una vez el paciente era situado en quirófano, la intervención comenzaba con la instilación en córnea y fondo de saco de povidona yodada al 5% y el lavado de la piel periocular con solución de povidona yodada diluida al 10%, aplicado tres minutos antes de la cirugía. Si el paciente era alérgico, se cambiaba por clorhexidina diluida al 0,05%. Posteriormente, se colocaba un paño quirúrgico oftálmico estéril.

II. Facoemulsificación

Se realizó una facoemulsificación convencional - en ningún caso se realizó técnica extracapsular, siguiendo la siguiente secuencia:

- Incisión en córnea clara, mediante acceso temporal, Incisión en córnea clara temporal de 1,5 a 2 mm, (Trapezoidal Knife Cat.Nº E7596, Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.).
- Incisión accesoria de paracentesis con cuchillete de 20G (Sideport Knife 20G, 1,15 mm-45º Ref. 376620, Beaver-Visitec International, Waltham, MA, EE.UU.).

- Empleo de hialuronato sódico (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España) como viscoelástico, como espaciador y para la protección del endotelio.
- Capsulorrex circular, continua y centrada de entre 5 y 5,5 mm de diámetro, mediante cistotoma 25G Cystotome Irrigating, 25GA, nº ED7113, Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.).
- Hidrodissección e hidrod laminación, con jeringa de 5 ml y cánulas de 25G de cámara anterior.
- Facoemulsificación. En todas las cirugías se empleó el facoemulsificador Stellaris® (Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.). Los parámetros estaban preseleccionados previamente acorde a las preferencias de cada cirujano.
- Irrigación aspiración (I/A) de los restos corticales (pieza de mano coaxial I/A 85794ST, 1,8 MICS, Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.).
- Implante de LIO en saco (con las características más adecuada a cada paciente) y aspiración de viscoelástico.
- Cierre mediante hidratación de las incisiones principal y accesoria.

El tipo de lente implantada era elegido independientemente de la cirugía que se fuera a realizar, de los disponibles en el almacén del hospital: CT ASPHINA 409MP (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania); Tecnis PCB00 (Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana CA, EE.UU.); Akreos ADAPT-AO y Akreos MICS MI60L (ambos de Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY, EE.UU.). La elección del tipo de lente no se realizó en función del tipo de material, sino de la preferencia de cada cirujano, y en función del cálculo biométrico y la potencia recomendada para alcanzar el objetivo emetropía para la visión lejana.

Si el paciente estaba asignado al grupo control y la cirugía terminaba con la facoemulsificación, se añadía 0,2 ml de cefuroxima para uso en cámara anterior (Prokam®, Laboratoires Théa, Clermont Ferrand, Francia). En caso de alergia registrada a los β -lactámicos, se empleó vancomicina incorporada a la solución de irrigación.

III. Trabeculotomía

En el caso de que fuera aleatorizado al grupo de tratamiento, la cirugía continuaba con la realización de la trabeculotomía nasal, pues es donde se encuentra, en la mayoría de los pacientes, el mayor número de canales colectores.

Para poder ver correctamente el ángulo, el cirujano se situaba en temporal. Para exponer más área, se gira la cabeza del paciente al sentido contrario a la posición del cirujano. Además, se gira el cabezal del microscopio quirúrgico, entre 30° y 45°.

- Cierre farmacológico de la pupila, con inyección intracamerular de acetilcolina al 1% (1% Acetilcolina Cusí, Alcon Cusí, Barcelona, España).
- Llenado de la cámara anterior nuevamente, con viscoelástico cohesivo (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España). El llenado no solo permite ampliar la visualización de la zona de tratamiento, sino además generar una estabilidad suficiente para soportar al apoyar la lente de gonioscopia (gonioprisma de Swan-Jacob). La cantidad no debe ser excesiva, dado que una sobrepresión puede llevar al colapso de la malla trabecular y dificultar el corte.
- Las cirugías fueron realizadas por cirujanos diestros. En los ojos derechos se operó por superior, y se empleó la misma incisión de 1,8 mm para acceder al ángulo nasal. En los ojos izquierdos, se operó por temporal, y al existir en este lado una incisión de paracentesis de menor extensión por la que no cabe el dispositivo, no permitiendo una adecuada movilización del KDB para la trabeculotomía *ab interno*, se realizó una nueva incisión de 1,8 mm para acceder al ángulo nasal.
- A la hora de realizar el corte, la casa comercial, en sus instrucciones específicas (disponibles en la página web de certificación, <https://www.newworldmedical.com/kahook-dual-blade-certify/>), recomienda realizar la trabeculotomía de cualquiera de estas tres maneras:
 - Inside-out (fig X.A)
 - Outside-in (fig X.B)
 - Dip&Strip (fig X.C)

Una vez realizada una trabeculotomía de 90° a 120° (figura XVIII), se retiraban los restos de malla trabecular, solo si se habían despegado completamente del resto de las estructuras angulares, ***bajo ningún concepto*** se realizaba una tracción brusca de estos restos.

- Aspiración de los restos de material viscoelástico de la cámara anterior, aumentando los parámetros de irrigación en el caso de que se produjera sangrado tras la trabeculotomía, a modo de hemostasia.
- Cierre mediante hidratación de las incisiones principal y accesoria.

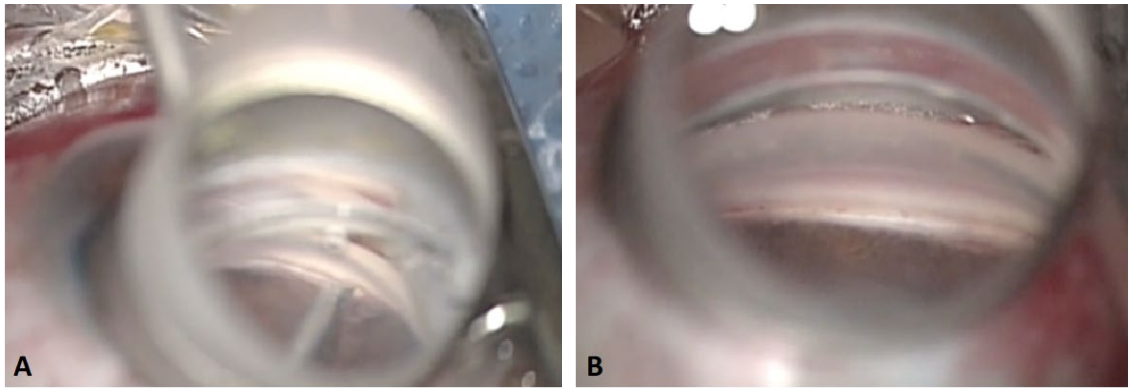


Figura XVIII. Detalles de la trabeculotomía (A) y el aspecto final (B).

IV. Tratamiento postoperatorio

Postoperatoriamente, los pacientes fueron tratados con tobramicina al 0,3% y dexametasona al 0,1% (TOBRADEX®, Alcon Cusí, El Masnou, Barcelona), en combinación fija para favorecer la adherencia al tratamiento. El tratamiento se aplicaba seis veces al día durante la primera semana, y en dosis descendente durante cuatro semanas más.

Durante la primera semana, además, se añadió pomada de uso oftálmico con dexametasona 0,5 mg/ml (OFTALMOLOSA CUSÍ DEXAMETASONA, Alcon Cusí, Barcelona, España).

El paciente era instruido a que retirara la medicación antiglaucomatosa tópica desde el mismo día de la intervención quirúrgica, independientemente de la cirugía realizada. La medicación podía ser reestablecida a criterio del examinador, tanto en el periodo postoperatorio, como a lo largo del seguimiento del paciente.

En el caso de aparición de otra comorbilidad, asociada o no a la cirugía, se pautaron las medicaciones necesarias, de acuerdo a los criterios y protocolos establecidos por el conjunto del servicio de Oftalmología.

V. Medicación hipotensora

No se administró medicación hipotensora en el periodo postoperatorio inmediato a menos que se detectara un pico hipertensivo (aumento de la presión en más de diez mm Hg respecto a la presión preoperatoria más reciente, o la PIO \geq 30 mm Hg).³⁰⁰ La medicación tópica antiglaucomatosa fue reintroducida si no se lograba la PIO objetivo de acuerdo con el grado de afectación del campo visual (\geq 21 mm Hg y \geq 18 mm Hg para los glaucomas leves y moderados, respectivamente), así como si se encontraba una PIO mayor que la preoperatoria.³⁰¹

IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

I. Variables

Los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo Excel® (Microsoft Corporation, Redmon, Washington, EE.UU.). El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar. La estadística descriptiva y analítica fue realizada con el programa STATA® versión 14.1 (StataCorp, College Station, Texas, EE.UU.).

En la tabla V se recogen las variables clasificadas en cualitativas y cuantitativas ya recogidas antes, más las generadas por el análisis estadístico.

Las variables cualitativas han sido expresadas en forma de valor absoluto y porcentajes. Las cuantitativas que seguían una distribución normal han sido representadas en las tablas como media \pm DE, y como mediana y rango intercuartílico (p25-p75) si no seguían una distribución normal. La única excepción a esto ha sido el número de fármacos dado que, aunque ha seguido una distribución no normal, se ha hallado la media \pm DE dado que muchos autores asumen la normalidad, y para poder realizar una comparación con los resultados publicados en la literatura de glaucoma y respecto a esta técnica.

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Nominales dicotómicas <ul style="list-style-type: none">- Sexo- Lateralidad- Éxito quirúrgico- Éxito absoluto y relativo- Tipo de intervención- Pérdida de grosor nervioso	Distribución normal <ul style="list-style-type: none">- Edad- Queratometría simulada- Número de fármacos- Presión intraocular- Recuento endotelial- Agudeza visual- Clasificación catarata- Grosor promedio de capa de fibras
Nominales policotómicas <ul style="list-style-type: none">- Tipo de lente- Tipo de glaucoma- Tipo de fármaco- Afectación campimétrica- Progresión glaucomatosa- Velocidad de progresión	Distribución no normal <ul style="list-style-type: none">- Amplitud trabeculotomía- Daño campimétrico- Dureza catarata

Tabla V. Variables recogidas en el estudio.

Se han generado una serie de variables a partir de los datos recogidos en Excel:

- Pérdida de grosor nervioso: es una variable dicotómica, al reclasificar a los pacientes como pérdida o ganancia de $1\mu\text{m}$ de grosor en la RNFL.
- Afectación campimétrica (leve, moderado o avanzado) se genera al reagrupar a los pacientes en función del daño glaucomatoso, determinado por la clasificación Hodapp-Parrish-Anderson.²⁹³
- La variable velocidad de progresión (mejoría, estable, empeoramiento leve, empeoramiento moderado), surge al reagrupar a los pacientes en función del cambio de estadio (recogido en afectación campimétrica).
- Velocidad de progresión (lento, moderado y rápido) se ha creado al reagrupar a los pacientes en función de cuánto daño han sufrido en el campo visual.³⁰²
- Éxito quirúrgico, absoluto y relativo. Se han creado estas variables cualitativas dicotómicas. Basado en publicaciones previas, se ha definido como éxito quirúrgico un descenso \geq al 20%. Respecto al descenso logrado con o sin fármacos, se ha definido un éxito absoluto una PIO final ≤ 18 sin tratamiento hipotensor, y como éxito relativo si se lograba dicha cifra tensional con fármacos hipotensores.^{135,292}

II. Test estadísticos

La comparación de proporciones en las variables cualitativas nominales fue mediante χ^2 , y el test exacto de Fisher en las tablas que no cumplían los requerimientos mínimos para aplicar χ^2 . El test de la t de Student fue empleado para la comparación de medias, para muestras independientes a la hora de comparar entre ambos grupos de tratamiento, y para datos apareados en el caso del seguimiento dentro de cada grupo de tratamiento. La normalidad o no de la variable era comprobada mediante el test de Shapiro Wilk. Al ser un tamaño muestral reducido, sobre todo si se realiza algún tipo de subanálisis, se comprobó si era normal o no mediante la representación gráfica con un histograma y una curva de distribución normal. Para las variables no normales, la comparación de medias para un mismo grupo fue mediante la prueba de los rangos con signo o T de Wilcoxon, y para la comparación de medias independientes, la prueba U de Mann-Whitney.

En el estudio podían ser seleccionados uno o los dos ojos de un mismo paciente, con o sin la misma intervención. Para ver el efecto sobre los resultados finales, en las variables cuantitativas se ha realizado una comparación de la diferencia mediante ecuaciones de estimación generalizada, y un modelo de regresión logística de efectos aleatorios para las variables dicotómicas. Se analizó también la posible correlación

entre los grados de trabeculotomía y el posible descenso tensional, mediante la prueba Rho de Spearman.

Se ha analizado la supervivencia de ambas intervenciones. Las diferencias entre ambos grupos se han calculado mediante el test de log-rank.

La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

III. Realización del informe – memoria investigadora

Los resultados del estudio han sido recogidos siguiendo las normas descritas para la elaboración de memorias sobre ensayos clínicos, recogidas en las guías “Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT). El listado de verificación se incluye en el ANEXO IV.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

I. Características generales

Durante el año 2017 fueron reclutados 35 pacientes, de los cuales aceptaron participar 33 pacientes. De estos pacientes, 24 fueron operados de un ojo, y nueve operados de los dos ojos, realizándose en total 42 intervenciones. Todos eran de raza caucásica y cumplían los criterios de inclusión en el momento de reclutamiento. Las características basales demográficas están recogidas en la tabla VI. La figura XIX representa el diagrama de flujo para el reclutamiento, asignación, seguimiento y análisis, de acuerdo con los principios de las guías CONSORT® (Consolidated Standards of Reporting Trials) para ensayos clínicos.

CONSORT 2010 Diagrama de flujo

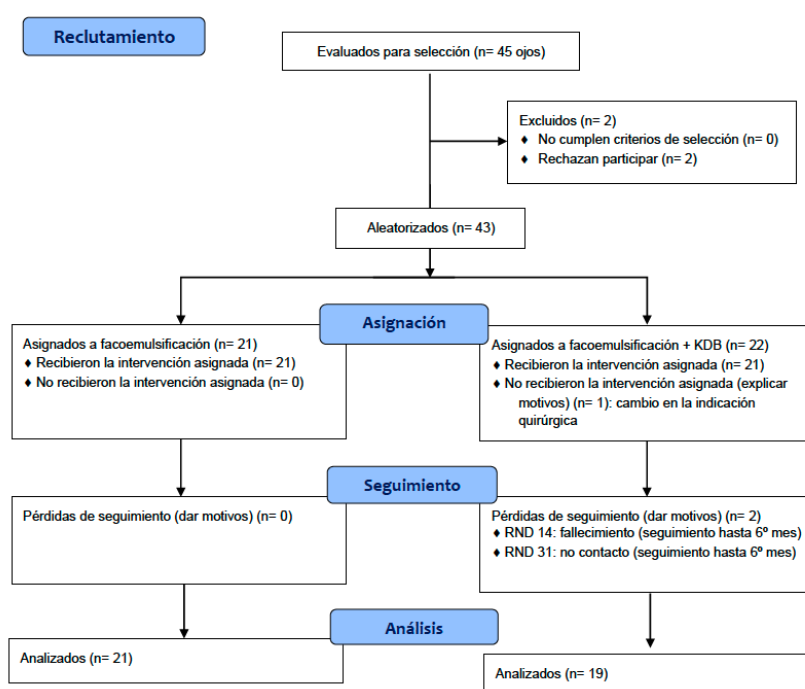


Figura XIX. Diagrama de flujo para ensayos clínicos (guías CONSORT)

El seguimiento de los pacientes fue $11,63 \pm 1,45$ meses (media \pm DE). Aunque en el estudio esté determinado como criterio de inclusión el poder acudir a todas las visitas del seguimiento, en total dos ojos (cada uno de un paciente distinto) solo fue posible realizarlo a seis meses, en uno de los pacientes por fallecimiento por cáncer de pulmón diagnosticado poco después de la visita de los seis meses, y en el otro por motivos no comunicados, a pesar de intentar contactar telefónicamente. Por tanto, el 95,24% de los ojos (93,94% de los pacientes) sí acudieron al seguimiento mínimo establecido.

Número de pacientes	33
Edad (años) media \pm DE	78,3 \pm 6,2
Sexo Hombres [n (%)] Mujeres [n (%)]	16 (48,5%) 17 (51,5%)
Tipo de glaucoma GPAA [n (%)] PSX [n (%)] HTO [n (%)]	20 (60,6%) 8 (24,2%) 5 (15,2%)
Seguimiento mínimo 6 meses [n (%)] 12 meses [n (%)]	33 (100%) 31 (93,94%)

Tabla VI. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

II. Comparación entre ambos grupos

La tabla VII. muestra las características demográficas y clínicas preoperatorias de los ojos incluidos en cada grupo. En este caso, se han contabilizado como 42 ojos, sin contar que un paciente pudiera aportar uno o dos ojos al estudio, para poder realizar posteriormente el análisis de las variables preoperatorias predictoras de éxito.

	Tratamiento n=21	Control n=21	p
Sexo n (%)			
Mujeres [n (%)]	7 (33,33%)	15 (71,43%)	0,01**
Edad			
media±DE	79,4 ± 6,8	78,5 ± 6,1	0,67 ^{\$}
Lateralidad			
Izquierdo [n (%)]	11 (52,4%)	12 (57,1%)	0,76**
Nº de fármacos previos			
2 fármacos [n (%)]	6 (28,8%)	6 (28,8%)	0,43 ^{##}
3 fármacos [n (%)]	3 (14,3%)	1 (4,8%)	
AV (decimal)			
media±DE	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,93 ^{\$}
Rec. endotelial (cells/mm²)			
media±DE	2258,4 ± 405,3	2441,8 ± 406,3	0,51 ^{##}
simK (D)			
media±DE	43,4 ± 1,7	44,5 ± 1,1	0,03 ^{\$}
MD, dB			
media±DE	4,0 ± 2,7	4,5±4,5	0,99 ^{##}
Tipo de glaucoma			
PSX [n (%)]	5 (23,8%)	4 (19,0%)	0,38 [⊙]
HTO [n (%)]	0 (0,0%)	6 (28,6%)	

Tabla VII. Características preoperatorias de los grupos del estudio. ^{\$} = T-student; ** = χ^2 ; ^{##} U = Mann-Whitney; [⊙] = prueba exacta de Fisher.

III. Pérdidas de seguimiento y datos no recogidos

En el seguimiento de los pacientes, hubo dos pérdidas en el grupo de cirugía combinada tal y como se describió anteriormente. Además, algunos datos a lo largo del seguimiento no quedaron recogidos por motivos no filiados. Las pérdidas de datos, excepto en la visita de los 12 meses, no coincidieron en ningún paciente.

Hubo dos casos en los que no se registró el número de colirios ni la PIO en la visita de la primera semana. En el caso de la queratometría, hubo una pérdida en cada grupo a los seis meses, y dos y tres respectivamente a los 12 meses. Los datos de recuento no figuraron en cuatro y tres ojos en el momento basal, en tres y en cero a los seis meses, y en tres y en uno a los 12 meses. El campo visual no fue realizado a los seis meses por un caso en el grupo tratamiento, y en dos y uno en la visita de los 12 meses. Respecto a la OCT del nervio, no se registraron los datos en tres y dos casos a los 12 meses. Todas las agudezas visuales fueron recogidas en todas las visitas, excepto en las dos pérdidas y en el caso con descompensación corneal (dato ausente), en el grupo de tratamiento.

II. CIRUGÍA

La cirugía combinada de cataratas fue realizada sin complicaciones en todos los ojos, sin rotura de la cápsula posterior, sangrado o glaucoma por bloqueo ciliar. Todas las cirugías fueron realizadas en horario de mañana, por dos cirujanos expertos en cirugía de cataratas y de glaucoma, tanto en cirugía filtrante como en técnicas MIGS. Respecto al tipo de lente, en 24 ojos (57,1%) se implantó el modelo CT ASPHINA 409MP; en 14 (33,3%) se escogió la Tecnis PCB00; en dos casos (4,8%) se empleó la lente Akreos ADAPT-AO y en un caso (2,4%) se eligió la Akreos MICS MI60L. En uno de los pacientes, el tipo de lente implantada no fue especificado en la hoja de la cirugía.

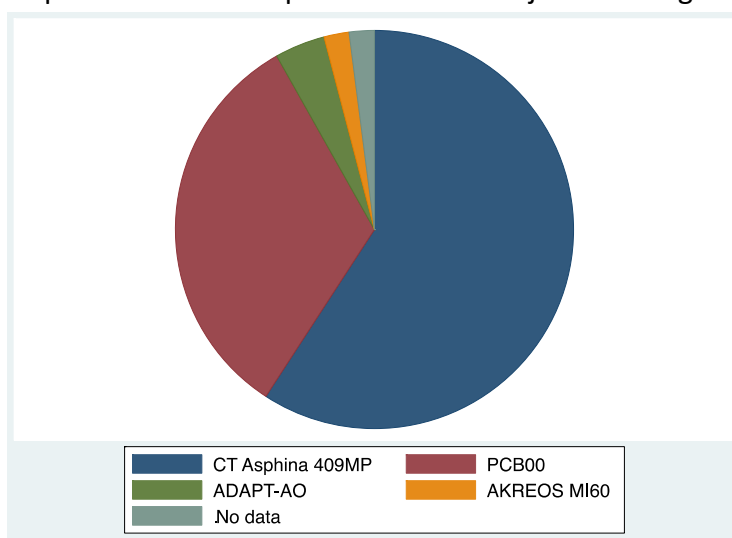


Figura XX. Modelos de lentes intraoculares empleadas en las cirugías.

En los pacientes que, tras la aleatorización, se operaban también de trabeculotomía *ab interno*, se pudo realizar en todos los casos el corte en el cuadrante nasal.

III. VARIABLES DE EFICACIA

I. Presión intraocular

La PIO (en mm Hg) media, en la visita basal, fue de $17,57 \pm 2,99$, con al menos un colirio tal y como se describió en los criterios de inclusión. En la visita de la semana hubo dos intervenciones en las que no quedó registrada la PIO. A los 12 meses, con datos de 40 ojos, la PIO media fue de $15,48 \pm 2,76$. Para todas las intervenciones, el descenso de PIO fue de $1,98 \pm 3,22$, lo que se consideró estadísticamente significativo ($p = 0,004$). (Tabla VIII y figura XX).

	n	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Preoperatorio	42	$17,6 \pm 3,0$	12	24
Semana 1	40	$16,8 \pm 5,2$	8	28
Mes 1	42	$16,2 \pm 4,0$	9	30
Mes 3	42	$14,7 \pm 3,5$	8	24
Mes 6	42	$15,1 \pm 3,1$	8	20
Mes 12	40	$15,5 \pm 2,8$	10	21

Tabla VIII. Valores de la PIO a lo largo del seguimiento para todas las intervenciones.

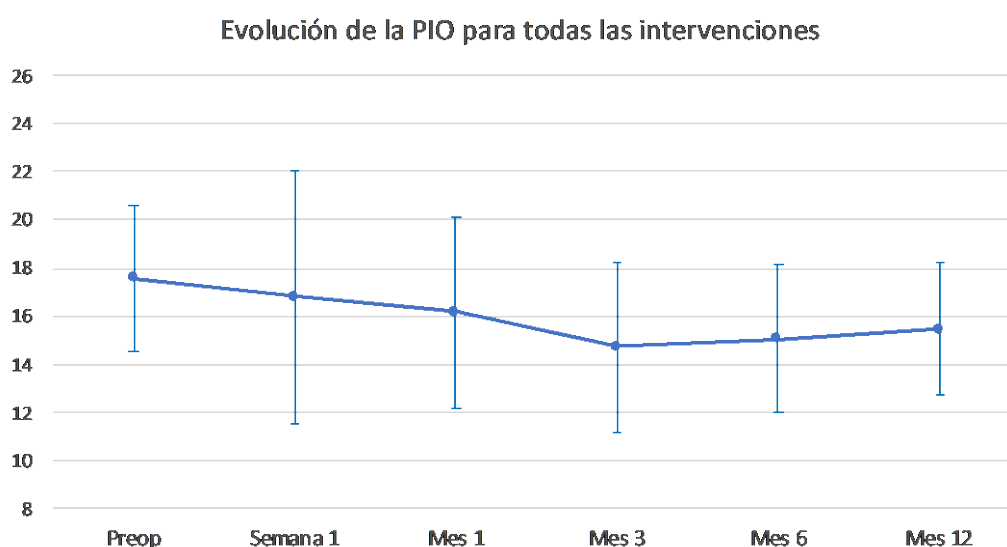


Figura XXI. Valores medios, mínimos y máximos de la PIO a lo largo del seguimiento

La tabla IX muestra los valores de PIO del grupo de cirugía combinada frente a cirugía de cataratas. Aunque sí se encontraron diferencias significativas a lo largo del seguimiento, no hubo diferencias si se comparan ambos grupos para un mismo momento durante el seguimiento. En la tabla X se muestra el porcentaje de reducción de PIO, y en la figura XXI se muestra la evolución de la PIO a lo largo del seguimiento. La figura XXII muestra un gráfico de dispersión, en el que se compara la presión previa con la obtenida a los 12 meses, mostrando gráficamente la cantidad de pacientes de cada grupo que sí mostraban una PIO más baja al final del seguimiento.

	Tratamiento PIO (mm Hg)	Control PIO (mm Hg)	p[§]
Preoperatoria			
Media ± DE	17,7 ± 3,5	17,3 ± 2,5	0,54
1w			
Media ± DE	16 ± 5,2	17,6 ± 5,2	0,33
p ^{§§}	0,07	0,87	
1m			
Media ± DE	16,3 ± 4,3	16,1 ± 3,8	0,85
p ^{§§}	0,05*	0,12	
3m			
Media ± DE	14,6 ± 4,0	14,9 ± 3,1	0,76
p ^{§§}	0,00*	0,01*	
6m			
Media ± DE	14,9 ± 3,1	15,2 ± 3,1	0,81
p ^{§§}	0,01*	0,01*	
12m			
Media ± DE	16 ± 2,2	15 ± 3,2	0,26
p ^{§§}	0,05*	0,00*	

Tabla IX. Valor medio, número de sujetos y grado de significación estadística para cada grupo. p[§]: t Student para muestras independientes; p^{§§}: t Student para muestras apareadas.

	Tratamiento	Control	p ^{\$}
1w			
Reducción PIO (Media \pm DE)	1,8 \pm 4,1	-0,2 \pm 5,43	0,21
% reducción	9,5 \pm 22,5	-2,5 \pm 33,5	0,19
1m			
Reducción PIO (Media \pm DE)	1,6 \pm 3,5	1,2 \pm 3,5	0,73
% reducción (Media \pm DE)	8,32 \pm 17,8	6,62 \pm 19,61	0,77
3m			
Reducción PIO (Media \pm DE)	3,3 \pm 4,7	2,4 \pm 3,8	0,5
% reducción (Media \pm DE)	16 \pm 28,1	12,47 \pm 20,1	0,64
6m			
Reducción PIO (Media \pm DE)	2,9 \pm 4,9	2,1 \pm 3,3	0,53
% reducción (Media \pm DE)	12,5 \pm 28,1	12,5 \pm 28,1	0,86
12m			
Reducción PIO (Media \pm DE)	1,6 \pm 3,4	2,28 \pm 3,1	0,53
% reducción (Media \pm DE)	12,5 \pm 28,1	12,7 \pm 16,5	0,28

Tabla X. Reducción (en mm Hg) y porcentaje de reducción de la PIO. p^{\$} = t Student para muestras independientes.

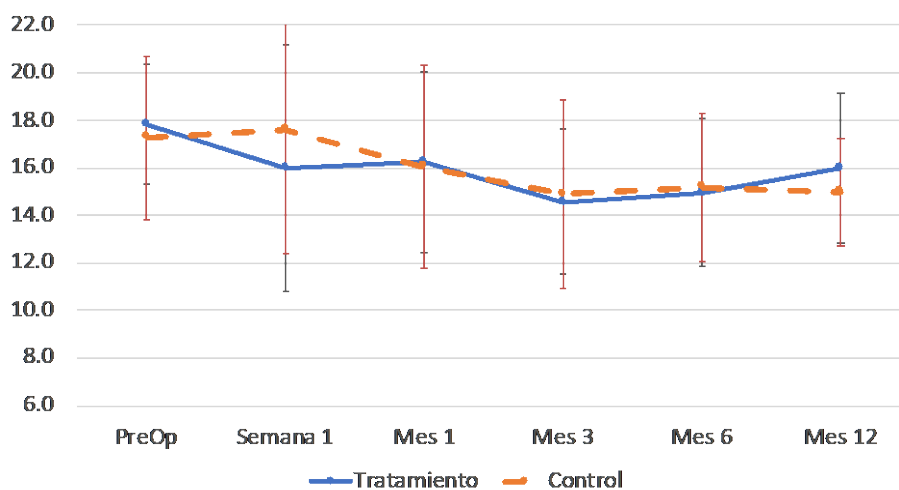


Figura XXII. Evolución de la PIO en ambos grupos. La barra vertical representa la desviación estándar.

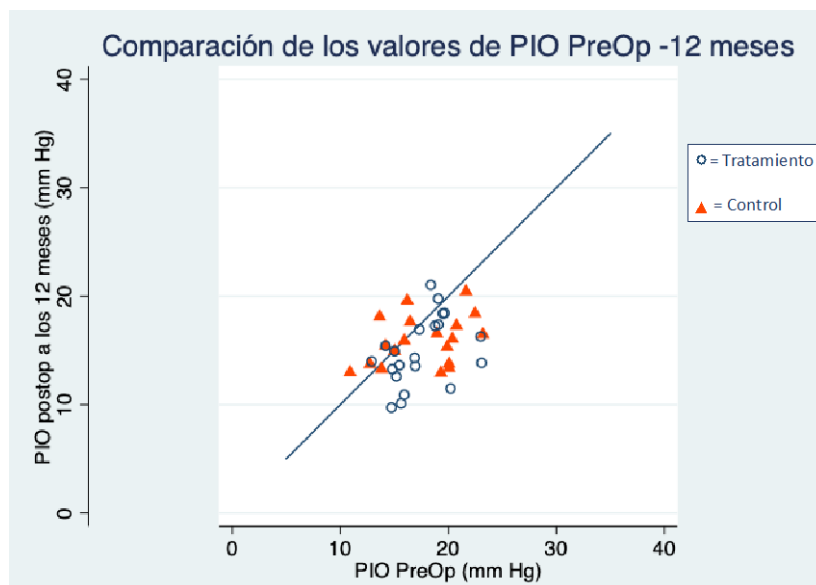


Figura XXIII. Diagrama de dispersión mostrando las variaciones de la PIO comparando los valores preoperatorios y a los 12 meses. Las circunferencias representan a los pacientes en el grupo de tratamiento, los triángulos a los del grupo control.

En el presente estudio han sido incluidos 42 ojos de 33 pacientes. Para valorar la posible interacción sobre la PIO obtenida a lo largo del seguimiento, debido a los pacientes que han aportado los dos ojos (con o sin la misma intervención), se ha calculado la diferencia de presión lograda en cada uno de los puntos del seguimiento, empleando ecuaciones de estimación generalizada (tabla XI). Además, se han analizado las variables preoperatorias que podrían influir en un mayor descenso a los 12 meses (Tabla XII).

Reducción respecto a PIO basal	<u>Coeficiente</u>	<u>Intervalo confianza</u> <u>95%</u>		<u>p</u>	<u>SE</u>
1 w (mm Hg)					
Control	-1,9	-4,8	1,0	0,20	1,5
1 m (mm Hg)					
Control	-0,2	-2,3	1,8	0,83	1,0
3 m (mm Hg)					
Control	-0,9	-3,4	1,7	0,50	1,3
6 m (mm Hg)					
Control	-1,3	-3,6	0,9	0,25	1,1
12 m (mm Hg)					
Control	0,7	-1,2	2,7	0,47	1,0

Tabla XI. Reducción de la presión en cada para punto del seguimiento, comparando cirugía combinada frente a cirugía de cataratas.

El descenso obtenido es menor cuando operamos a los pacientes solo de cataratas, frente a los operados de cirugía combinada. Sin embargo, a los 12 meses, se invierte la tendencia y el descenso logrado es mayor en los pacientes operados de cirugía de catarata. En ninguna de las visitas este descenso era significativo ($p>0,05$).

Reducción a los 12 meses	Coeficiente	Intervalo confianza 95%		p	SE
		Inferior	Superior		
Sexo					
Mujer	-0,4	-1,9	1,1	0,60	0,8
Edad	-0,1	-0,2	0,1	0,22	0,1
Lateralidad					
izquierdo	-0,3	-1,6	1,1	0,72	0,7
Tipo cirugía					
Control	1,0	-0,5	2,6	0,20	0,8
PIO PreOp	0,6	0,4	0,8	0,00	0,1
Nº col. Preoperatorio					
2 fármacos	0,7	-1,1	2,5	0,43	0,9
3 fármacos	-1,0	-3,2	1,3	0,40	1,1
RCE	0,0	0,0	0,0	0,42	0,0
SimK, preop	0,8	0,3	1,4	0,00	0,3
MD	-0,1	-0,3	0,1	0,36	0,1
Tipo glaucoma					
PSX	-0,2	-2,1	1,7	0,84	1,0
HTO	-3,5	-5,7	-1,3	0,00	1,1

Tabla XII. Variables preoperatorias y su posible efecto en la diferencia de presión en la visita de los 12 meses.

Las variables que más influyen en obtener una reducción mayor son:

- Cirugía de cataratas (un descenso 1 mm Hg mayor respecto a cirugía combinada).
- El número de fármacos (se logra un descenso final de 0,7 mm Hg en pacientes con dos fármacos respecto a los que emplean uno, pero se invierte la tendencia y se reduce el descenso en 1 mm Hg si el paciente emplea tres fármacos)
- La queratometría media (un descenso de 0,8 mm Hg por cada dioptría en la simK)

- El tipo de glaucoma (el descenso final es 0,2 mm Hg más bajo en glaucomas pseudoexfoliativos, y 3,5 mm Hg en hipertensos oculares).

De todas las variables analizadas, sin embargo, solo son estadísticamente significativas la presión preoperatoria, la queratometría media y la condición de ser hipertenso ocular. El modelo es estadísticamente significativo (Wald $\chi^2 = 72,57$; $p < 0,05$).

II. Fármacos hipotensores

Los pacientes no fueron sometidos a periodo de lavado. Todos los pacientes, por tanto, empleaban al menos un fármaco hipotensor antes de la cirugía. En el grupo de cirugía combinada, y en el de cirugía de catarata, la reducción de colirios fue significativa en todas las visitas, respecto al número de colirios basal (T Wilcoxon, $p < 0,05$) (Tabla XIII). Las figuras XXII y XXIII muestran la evolución del número medio de fármacos y la proporción de pacientes empleando de 0 a 3 fármacos hipotensores, respectivamente.

	<u>Tratamiento</u> Nº fármacos	<u>Control</u> Nº fármacos	p ^{##}
Preoperatoria			
Mediana	1	1	0,43
RIQ	1	1	
1sem			
Mediana	0	0	-
RIQ	0	0	
1m			
Mediana	0	0	0,74
RIQ	0	0	
3m			
Mediana	0	0	1,00
RIQ	0	0	
6m			
Mediana	0	0	0,64
RIQ	0	0	
12m			
Mediana	0	1	0,59
RIQ	0	1	

Tabla XIII. Nº de colirios hipotensores en todas las visitas en ambos grupos. Diferencia entre los grupos y diferencia de número de fármacos de cada visita con respecto a la basal. p^{##} = U de Mann-Whitney.

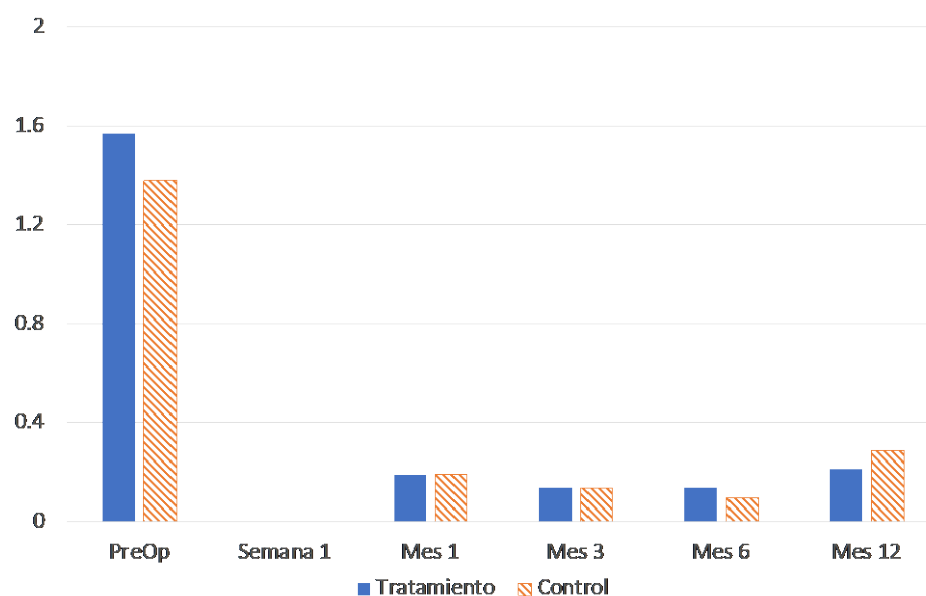


Figura XXIV. Evolución del número de colirios durante el seguimiento.

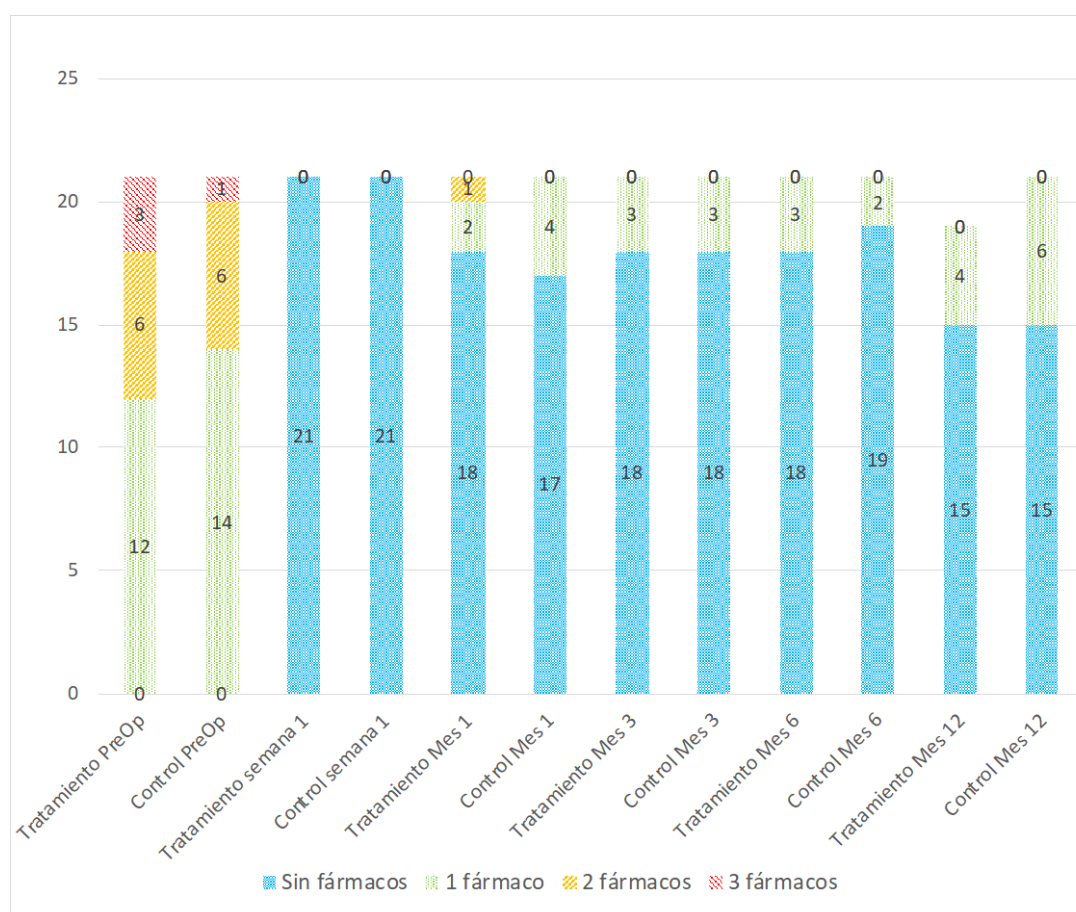


Figura XXV. Empleo de medicación hipotensora a lo largo del seguimiento

Al igual que se ha analizado en el descenso de PIO, se ha querido tener en cuenta el posible efecto que generaría el hecho de que se hayan incluido 42 ojo de 33 pacientes, por lo que se ha calculado de nuevo esta posible influencia del tipo de intervención, empleando ecuaciones de estimación generalizada (Tabla XIV).

Reducción respecto a col. basal	<u>Coeficiente</u>	<u>Intervalo confianza 95%</u>	<u>p</u>	<u>DE</u>
1 w (colirios)				
Control	-0,1	-0,9 0,6	0,69	0,4
1 m (colirios)				
Control	-0,2	-0,9 0,5	0,61	0,3
3 m (colirios)				
Control	-0,1	-0,8 0,5	0,67	0,3
6 m (colirios)				
Control	-0,1	-0,8 0,6	0,85	0,3
12 m (colirios)				
Control	-0,3	-1,0 0,4	0,47	0,4

Tabla XIV. Reducción del número de fármacos en cada punto del seguimiento, comparando cirugía combinada frente a cirugía de cataratas.

El número final de colirios es mayor cuando operamos a los pacientes solo de cataratas, frente a los operados de cirugía combinada. Este menor número de fármacos en los operados de catarata y trabeculotomía *ab interno* no es estadísticamente significativo en ninguna de las visitas ($p > 0,05$).

Analizando la relación entre la reducción entre el número de colirios y las variables preoperatorias, lo único que demuestra tener más influencia sobre la reducción de colirios es, precisamente, el número de colirios preoperatorio, siendo mayor la reducción, como es deducible, cuantos más fármacos se empleen en el momento basal ($p < 0,05$). El modelo es estadísticamente significativo (Wald $\chi^2 = 178,9$; $p < 0,05$).

IV. VARIABLES DE SEGURIDAD

I. Agudeza visual

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una AV superior a 0,1, y en ninguno de los casos la AV preoperatoria estaba justificada por patología corneal o macular. Se comparó el incremento en la AV respecto a la preoperatoria (Tabla XV). Para ambos grupos, en todas las visitas el aumento de AV respecto al basal fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Cuando se compararon ambos grupos, se observan diferencias significativas en las visitas del primer y tercer mes.

	Tratamiento AV (escala decimal)	Control AV (escala decimal)	p[§]
Preoperatoria			
Media \pm DE	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,93
1m			
Media \pm DE	0,7 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,05*
3m			
Media \pm DE	0,7 \pm 0,2	0,9 \pm 0,15	0,05*
6m			
Media \pm DE	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,58
12m			
Media \pm DE	0,8 \pm 0,2	0,9 \pm 0,2	0,38

Tabla XV. Descripción de la AV a lo largo del seguimiento, separado por el tipo de cirugía realizada. p[§]: t-Student para datos independientes.

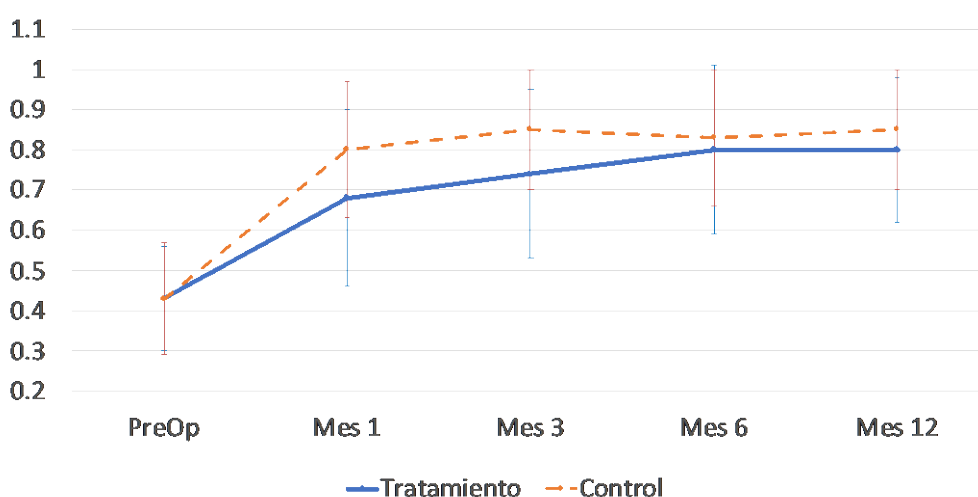


Figura XXVI. Media \pm DE de la AV a lo largo del seguimiento.

Se han determinado otros posibles influyentes en las diferencias de AV. Se recogió la clasificación de la dureza de la catarata en función de la escala Barraquer, atendiendo al componente nuclear,³⁰³ siendo 1 la menor y 10 la máxima (el 0 representaría un cristalino transparente). En el grupo de cirugía combinada, la media fue de $4,3 \pm 1,3$, mientras que en el grupo de catarata fue de $4,8 \pm 1,3$. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en la visita basal (U de Mann-Whitney, $p=0,13$).

II. Recuento celular endotelial

Se ha determinado el RCE (cells/mm²) previo a la cirugía, y su variación a lo largo del seguimiento. Se analizó el RCE en ambos grupos (Tabla XVI y figura XXV).

	Tratamiento RCE (cells/mm ²)	Control RCE (cells/mm ²)	p^{##}
Preoperatoria			
Media \pm DE	2258,4 \pm 407,1	2441,8 \pm 406,3	0,51
3m			
Media \pm DE	1923,6 \pm 405,3	1722,2 \pm 387,3	0,09
Diferencia \pm DE	449,2 \pm 320,8	720,5 \pm 433,4	0,05
6m			
Media \pm DE	1875,2 \pm 348,1	1811,5 \pm 395,6	0,48
Diferencia \pm DE	306,3 \pm 310,3	630,2 \pm 433,4	0,01*
12m			
Media \pm DE	1990,8 \pm 236,5	1826,3 \pm 364,4	0,08
Diferencia \pm DE	335,4 \pm 261,0	638,2 \pm 364,5	0,00*

Tabla XVI. Datos del RCE a lo largo de los 12 meses del seguimiento. DE: desviación estándar. p^{##} = U de Mann-Whitney.

Fue calculado el descenso endotelial (cells/mm²) para cada punto de corte del seguimiento, y se comparó el descenso medio para cada grupo y entre ambos grupos para cada punto a lo largo del seguimiento. Para cada uno de los grupos, el descenso fue estadísticamente significativo respecto a su basal (T de Wilcoxon, $p<0,05$).

Cuando se compara la diferencia de RCE en cada visita respecto a la basal, se puede observar que sí aparecen diferencias significativas, habiendo una mayor pérdida endotelial en el grupo control, a los seis y doce meses. Dado que las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos, se realizó un subanálisis. Ambos cirujanos operaron un

número similar de cirugías de cada grupo ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,53$). No se encontró tampoco diferencias entre cirujanos en el número de células endoteliales perdidas en los ojos del grupo Tratamiento (t de Student, $p=0,06$) ni en los del grupo control ($p=0,23$).

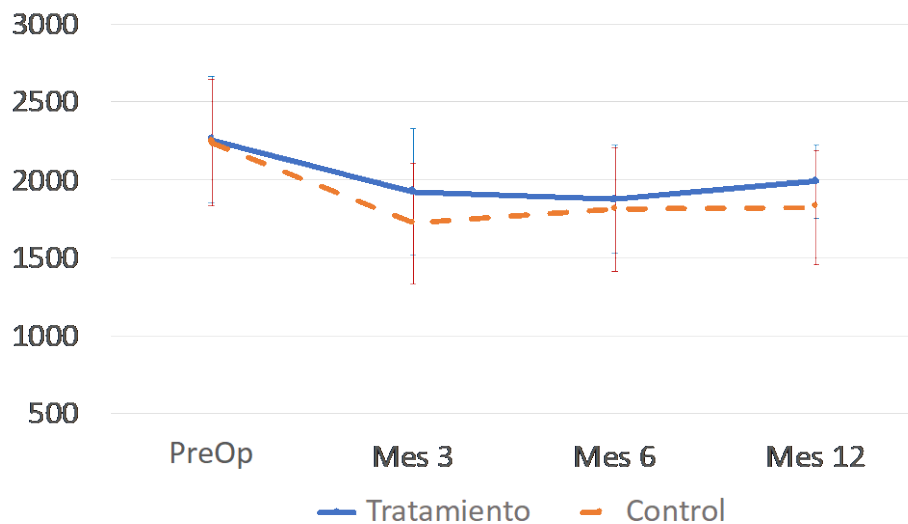


Figura XXVII. Evolución del recuento endotelial a lo largo del seguimiento.

Considerando las pérdidas que hubo en cada grupo, y teniendo en cuenta nuevamente que cada paciente podía incluir uno o los dos ojos en el estudio, podría haber una susceptibilidad mayor a perder células endoteliales entre diferentes pacientes. El análisis mediante ecuaciones de estimación generalizada ajustado por tipo de cirugía y dureza de la catarata, muestra que se pierden 218 cells/mm² más en los pacientes intervenidos de cirugía de cataratas. El modelo es estadísticamente significativo (Wald $\chi^2 = 7,99$; $p < 0,02$).

III. Queratometría

Los posibles cambios en el astigmatismo fueron valorados midiendo la queratometría simulada (simK, en dioptrías) medidos por topografía corneal (Tabla XVII).

	Tratamiento simK (D)	Control simK (D)	p [§]
Preoperatoria			
Media ± DE	43,5 ± 1,7	44,5 ± 1,1	0,03
6m			
Media ± DE	43,5 ± 1,6	44,2 ± 1,3	0,11
p ^{§§}	0,81	0,01*	
12m			
Media ± DE	43,6 ± 1,7	44,2 ± 1,0	0,17
p ^{§§}	0,87	0,00*	

Tabla XVII. Descripción de la queratometría a lo largo del seguimiento. p[§]: t Student para datos independientes; p^{§§}: t Student para datos apareados.

En los ojos izquierdos, para un mejor acceso del ángulo nasal a la hora de realizar la goniotomía, se empleaba una incisión “extra” de 1,8 mm. La tabla XVIII analiza las diferencias encontradas en la simK, en ojos operados de cirugía combinada, segregados en ojos derechos e izquierdos. Como se puede apreciar, no existen diferencias en la simK.

	Tratamiento simK derecho	Tratamiento simK izquierdo	p [§]
Preoperatoria			
Media ± DE (n)	43,6 ± 1,9 (10)	43,4 ± 1,6 (11)	0,87
6m			
Media ± DE (n)	43,6 ± 1,8 (10)	43,4 ± 1,4 (10)	0,76
12m			
Media ± DE (n)	43,8 ± 2,1 (7)	43,4 ± 1,6 (11)	0,17

Tabla XVIII. Descripción de la queratometría a lo largo del seguimiento, según el lado intervenido. p[§]= t Student para datos independientes.

V. DATOS DE PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA

I. Análisis estructural del nervio óptico

Se analizó la variación estructural del nervio óptico, determinado por OCT (Tabla XIX). En la evolución de cada grupo de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas, ni tampoco entre ambos grupos en los distintos momentos del seguimiento.

	Tratamiento RNFL (μm)	Control RNFL (μm)	p ^{\$}
Preoperatoria			
Media \pm DE	83,6 \pm 15,3	88,9 \pm 15,4	0,26
6m			
Media \pm DE	85,3 \pm 16,9	86,9 \pm 14,3	0,75
p ^{\$}	0,13	0,08	
12m			
Media \pm DE	83,1 \pm 15,1	88,8 \pm 14,3	0,25
p ^{\$}	0,72	0,85	

Tabla XIX. Comparación del grosor global de RNFL, determinado por OCT. p^{\$}= t-Student para datos independientes p^{\$}= t-Student para datos apareados.

En algunos pacientes, el valor global de grosor de capa de fibras era superior al valor preoperatorio. Considerando que no puede haber ganancia de grosor de fibras salvo patología del nervio óptico subyacente tipo edema de papila, se han agrupado las intervenciones en si existe una pérdida inferior a $<1 \mu\text{m/año}$ (considerada como normal), o si la pérdida es mayor (Tabla XX).

	Tratamiento RNFL (μm)	Control RNFL (μm)
Pérdida $<1\mu\text{m/año}$		
n (%)	12 (66,7)	10 (52,6)
Pérdida $\geq 1\mu\text{m/año}$		
n (%)	6 (33,3)	9 (47,4)

Tabla XX. Número y % de casos con o sin pérdidas superiores a $1 \mu\text{m/año}$, tanto en operados de cirugía de cataratas como operados de cirugía combinada.

Se puede observar que el número de pacientes que tienen una progresión desde el punto de vista estructural, es mayor en el grupo de los operados de cataratas frente a los operados de cirugía combinada (Figura XXVI). Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas (χ^2 : $p=0,39$).

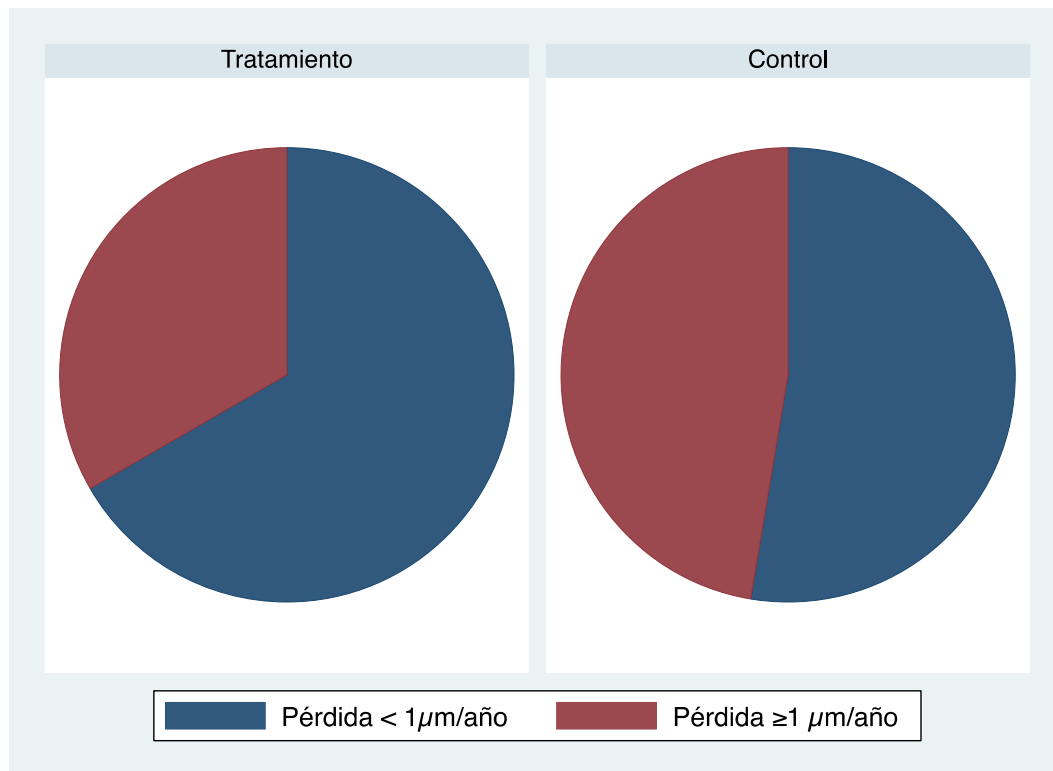


Figura XXVIII. Cambios en el grosor del nervio, en función de la cirugía.

El análisis de regresión logística muestra que es un 80% más probable tener una pérdida patológica de $\geq 1 \mu\text{m/año}$ en los pacientes intervenidos de cataratas, aunque no es estadísticamente significativo ($p=0,38$).

II. Análisis de la perimetría

Los pacientes realizaron a lo largo del seguimiento el mismo tipo de perimetría, tal y como se detalló en el apartado de Material y Métodos. En la Unidad de Glaucoma en la que ha tenido lugar el estudio, la perimetría más empleada es el campímetro Octopus, que emplea valores positivos en el defecto medio. Para poder realizar el análisis estadístico, se han convertido los valores en dB de desviación media, negativos, del campímetro Humphrey, empleando la siguiente fórmula:²⁹⁶

$$MD \text{ Octopus} = 0,174 + MD \text{ Humphrey} * -0,625$$

El grado de afectación campimétrica se puede clasificar en leve, moderado y avanzado atendiendo a la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson.²⁹³ La tabla XXI y las figuras XXVII y XXVIII muestran la proporción de pacientes para cada grupo en función de esta clasificación.

	Tratamiento	Control
Leve		
Preop, n (%)	17 (81,0)	15 (71,4)
12 m, n (%)	14 (66,7)	17 (81,0)
Moderado		
Preop, n (%)	4 (19,1)	2 (9,5)
12 m, n (%)	3 (14,3)	2 (9,5)
Avanzado		
Preop, n (%)	0 (0,0)	2 (9,5)
12 m, n (%)	4 (19,1)	2 (9,5)

Tabla XXI. Proporción de casos con daño desde leve a avanzado en cada grupo en el momento basal y a los 12 meses. Tanto en la visita basal (prueba exacta de Fisher, $p=0,61$) como al final del seguimiento ($p=0,61$) no hubo diferencia entre ambos grupos en el número de casos en cada categoría de gravedad del daño campimétrico.

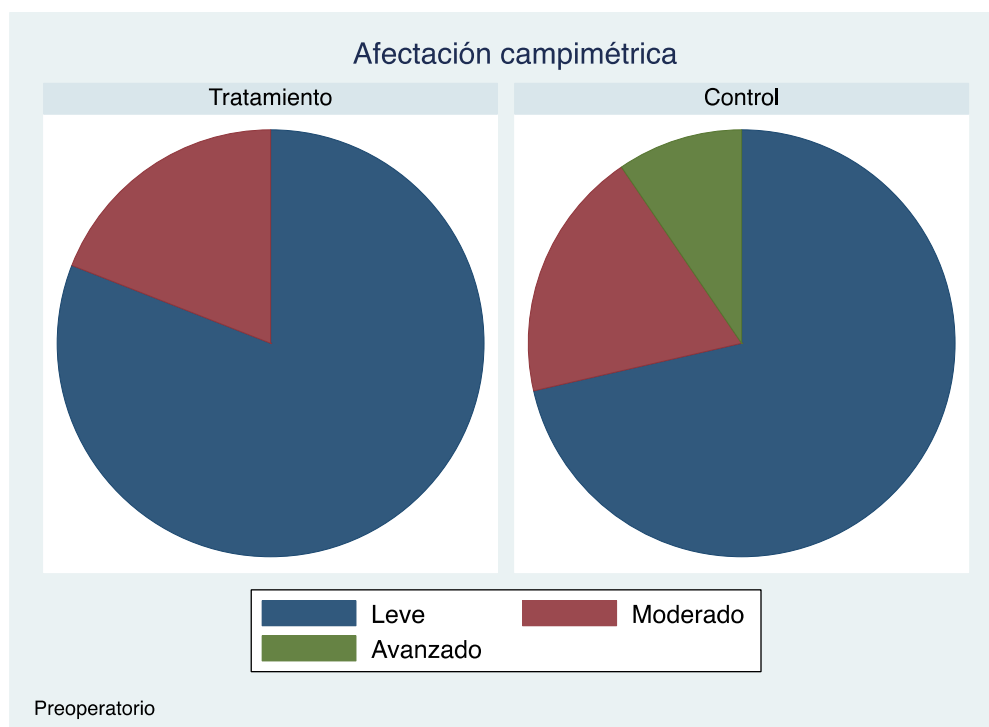


Figura XXIX. Proporción de ojos con desde daño leve a avanzado, en el momento preoperatorio.

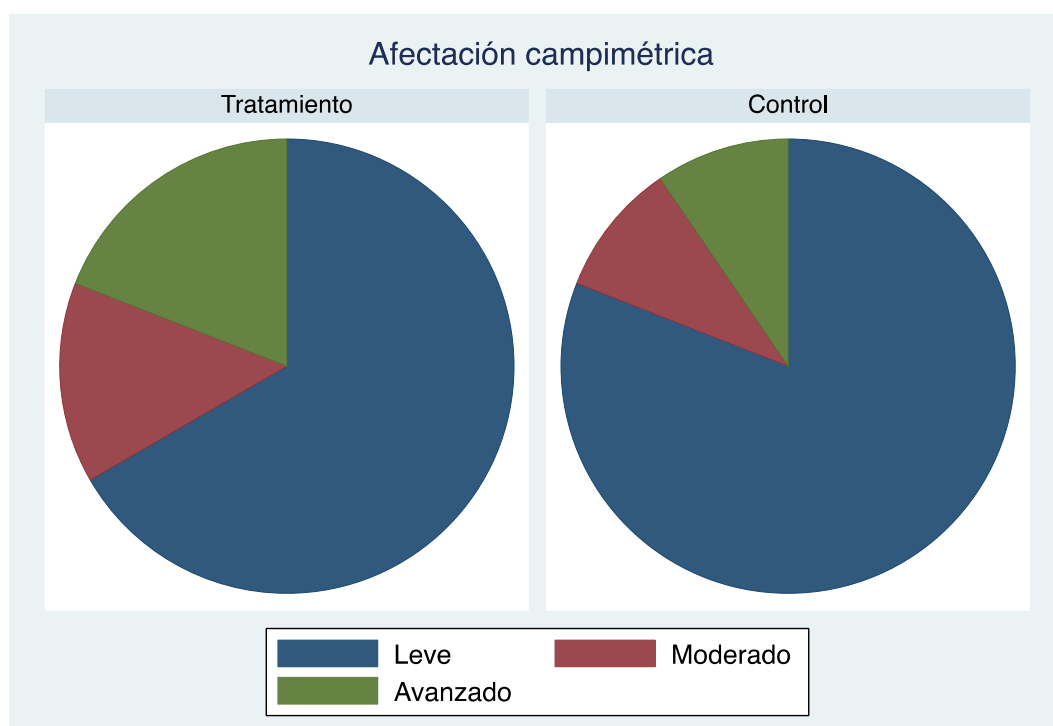


Figura XXX. Proporción de casos con daño desde leve a moderado, a los 12 meses.

Se analizó el grado de afectación del daño campimétrico. La tabla XXII muestra la diferencia de la MD respecto al CV basal, a los seis y 12 meses.

	Tratamiento MD (dB)	Control MD (dB)	p ^{##}
Preoperatoria			
Media ± DE	4,0 ± 2,7	4,9 ± 4,5	0,99
6m			
Media ± DE [p [#]]	2,7 ± 2,8 [0,01*]	3,5 ± 3,3 [0,12]	0,57
Diferencia ± DE	-1,5 ± 2,4	-1,4 ± 4,2	0,57
12m			
Media ± DE [p [#]]	4,2 ± 3,4 [0,71]	4,5 ± 5,1 [0,77]	0,71
Diferencia ± DE	0,3 ± 3,4	-0,04 ± 4,6	0,65

Tabla XXII. Defecto medio y diferencia respecto al campo visual basal a lo largo del seguimiento. ^{##} U = Mann-Whitney; [#] = T de Wilcoxon.

Se ha tenido en cuenta nuevamente la susceptibilidad individual de cada sujeto y la inclusión de uno o dos ojos en algunos pacientes, dado que existen pacientes que progresan más rápido que otros, para un mismo tipo de glaucoma. El análisis mediante ecuaciones de estimación generalizada ajustado por tipo de cirugía, el número de fármacos y la presión preoperatorios, muestra que la MD mejora discretamente en los pacientes intervenidos de cataratas, aunque no es estadísticamente significativo (Wald $\chi^2 = 3,53$; $p = 0,32$).

VI. ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

I. Éxito quirúrgico

La definición de éxito quirúrgico, absoluto y relativo está descrita en el apartado de Material y Métodos.^{135,292}

Respecto al éxito quirúrgico, a los seis meses, se observó, en el grupo de cirugía combinada, que un 47,6% de las intervenciones lograban un descenso \geq al 20%, mientras que en el grupo intervenido de cirugía de cataratas se lograba en un 38,1% de los casos, no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos (χ^2 : $p=0,53$).

Siguiendo esta misma definición, a los 12 meses, se observó, en el grupo de cirugía combinada, que un 31,6% de los ojos lograban un descenso \geq al 20%, mientras que en el grupo intervenido de cirugía de cataratas se lograba en un 28,6% de los casos, nuevamente sin diferencias significativas (χ^2 : $p=0,84$).

En la figura XXX se muestra la proporción de pacientes con descenso \geq al 20% o $< 20\%$ para cada grupo de tratamiento a los 12 meses.

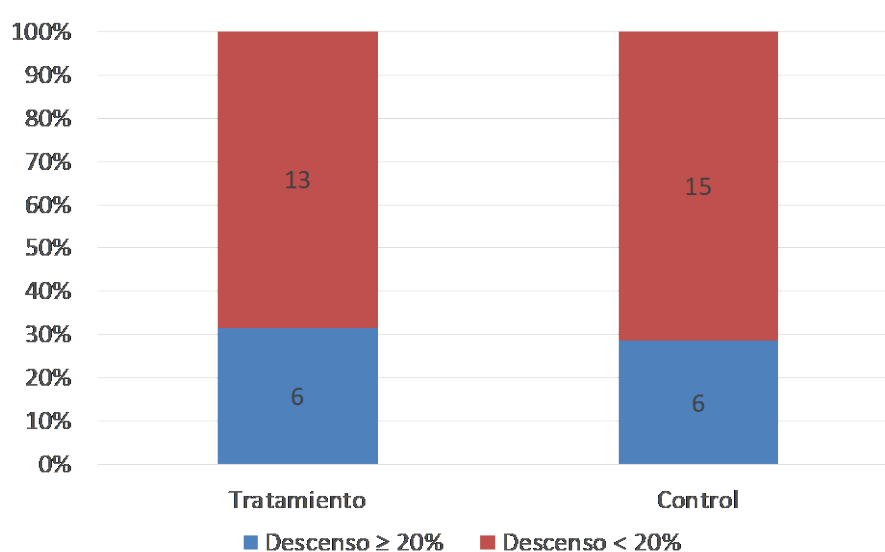


Figura XXXI. Proporción de casos que lograron el descenso superior o inferior al 20% para cada grupo de tratamiento. En las columnas, está representado el total de intervenciones en cada grupo.

II. Éxito absoluto

El éxito absoluto se definió, como se ha explicado, como una PIO a los 12 meses ≤ 18 sin tratamiento hipotensor, y como éxito relativo si se lograba dicha cifra tensional con

fármacos hipotensores. Para 30 ojos sin tratamiento al final del seguimiento, en un 53,3% de las intervenciones se logró el éxito absoluto en el grupo de cirugía combinada, mientras que un 60% en el grupo control logró el éxito absoluto, no habiendo diferencias significativas (χ^2 : $p=0,713$) (Figura XXXI).

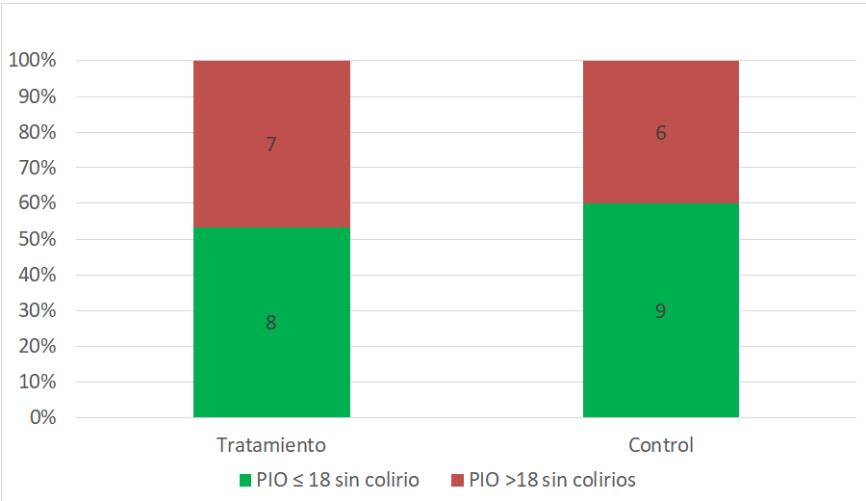


Figura XXXII. Proporción de las intervenciones que presentaron éxito absoluto o no para cada grupo de tratamiento.

III. Éxito relativo

A los 12 meses, 12 pacientes tuvieron al menos un fármaco hipotensor. Respecto al éxito relativo, en ambos grupos, un 66,7% de los pacientes lograron una PIO ≤ 18 con al menos un fármaco, sin diferencias estadísticamente significativas comparando entre los distintos grupos de tratamiento (prueba exacta de Fisher: $p=1,00$) (Figura XXXII).

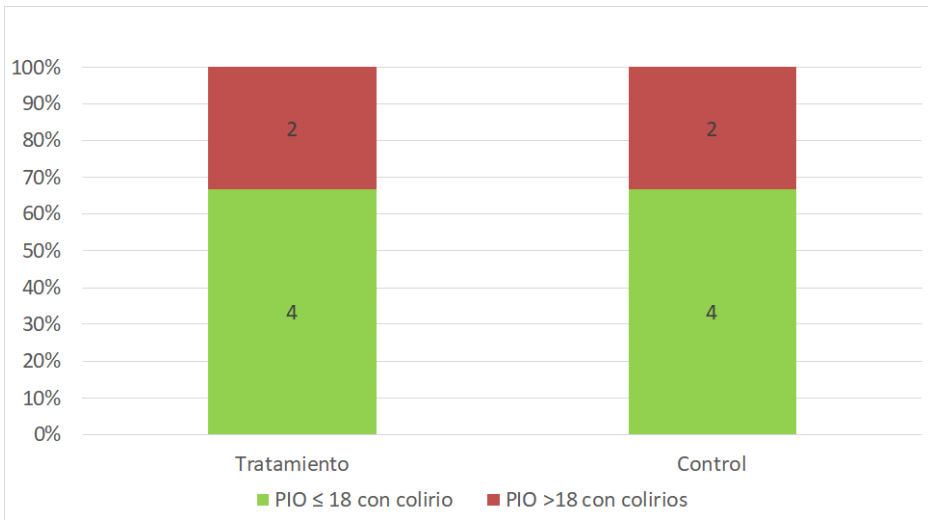


Figura XXXIII. Proporción de intervenciones con éxito relativo o no para cada grupo de tratamiento.

IV. Factores predictores de éxito

1. Variables preoperatorias

Para analizar si alguna de las características preoperatorias tenía mayor influencia sobre otras sobre la variable éxito quirúrgico, considerando de nuevo que un paciente podía aportar uno o dos ojos intervenidos, se ha realizado un modelo de regresión logística de efectos aleatorios que se presenta en la tabla XXIII y en la figura XXXIII.

Éxito quirúrgico a 12 meses	OR	Intervalo confianza 95%		p	SE
		Inferior	Superior		
Sexo					
Mujer	0,0	0,0	2,1	0,09	0,0
Edad	0,8	0,5	1,3	0,30	0,2
Lateralidad					
izquierdo	1,7	0,1	32,9	0,74	2,5
Tipo cirugía					
Control	1,6	0,1	48,4	0,79	2,5
PIO preop	2,6	0,6	10,3	0,18	1,8
Nº col. Preoperatorio					
2 fármacos	1,2	0,0	355,5	0,95	3,5
3 fármacos	4,3	0,1	257,9	0,49	8,9
Rec. endotelial	1,0	1,0	1,0	0,87	0,0
SimK, preop	13,3	0,5	364,4	0,13	22,5
MD	1,0	0,5	2,0	0,90	0,3
Tipo glaucoma					
PSX	0,0	0,0	4,4	0,17	0,1
HTO	0,1	0,0	11,4	0,31	0,2

Tabla XXIII. Variables preoperatorias, OR y nivel de significación estadística para lograr un descenso $\geq 20\%$.

Ninguna de las variables preoperatorias influye de manera estadísticamente significativa sobre la mayor probabilidad de lograr un descenso superior al 20% al final del seguimiento, si bien la operación de cataratas (frente a combinada), la presión preoperatoria, un mayor número de colirios antes de la intervención y la simK media,

mayor, son los que aumentarían las probabilidades de éxito. El modelo no es significativo (Wald $\chi^2 = 4,42$; $p = 0,98$).

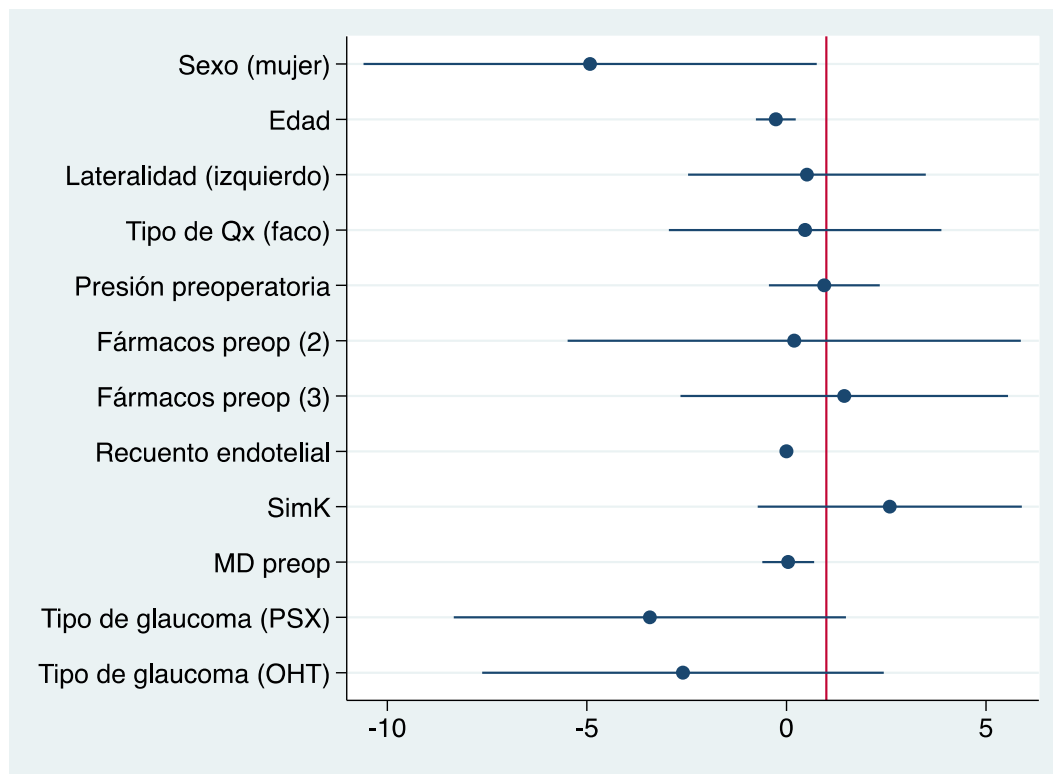


Figura XXXIV. Representación de las variables preoperatorias y el OR para lograr un descenso $\geq 20\%$.

2. Variables quirúrgicas

Teniendo en cuenta el descenso tensional en los casos operados de cirugía combinada, se ha analizado si existe una relación entre la amplitud (en grados) de la trabeculotomía *ab interno* y el descenso de PIO logrado a los 12 meses respecto a la PIO preoperatoria.

Los datos fueron obtenidos del informe intraoperatorio, en 14 de los 21 ojos intervenidos de cirugía combinada. Se observó una correlación positiva pero cercana a cero entre el grado de apertura trabecular y descenso tensional, pero no significativa ($\rho=0,173$; t correlación de Spearman, $p=0,56$) (Figura XXXIII).

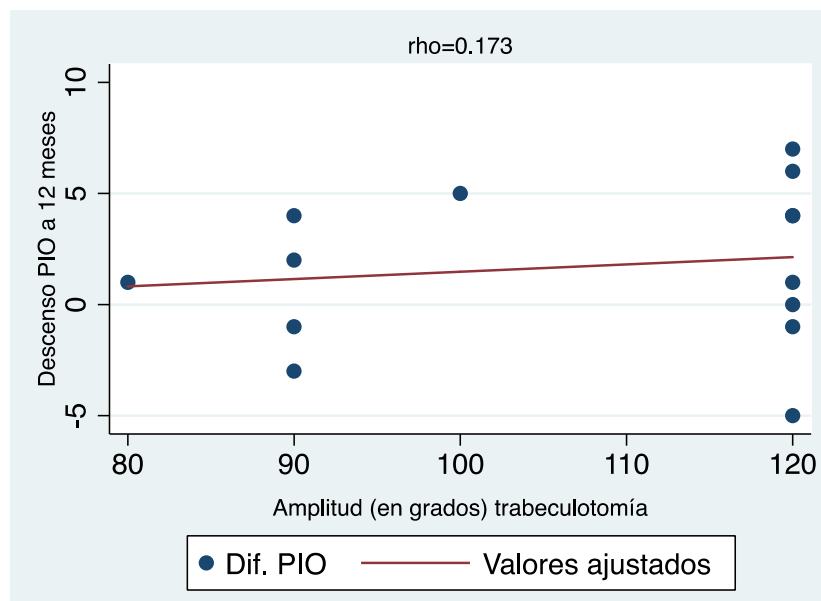


Figura XXXV. Regresión lineal, correlación entre la amplitud de la trabeculotomía (grados) y el descenso tensional logrado a los 12 meses (mm Hg).

VII. FRACASO DEL PROCEDIMIENTO

Se ha analizado la supervivencia de la cirugía, en función de si los pacientes lograban o no la variable “Éxito”. A los 12 meses, un 85% de los intervenidos de cirugía combinada frente a un 95.24% de los controles no habían logrado dicho descenso. El riesgo de fracaso fue un 30,2% mayor en los casos operados solo de cataratas, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas ($HR = 1,302$; $p = 0,45$) (Figura XXXV).

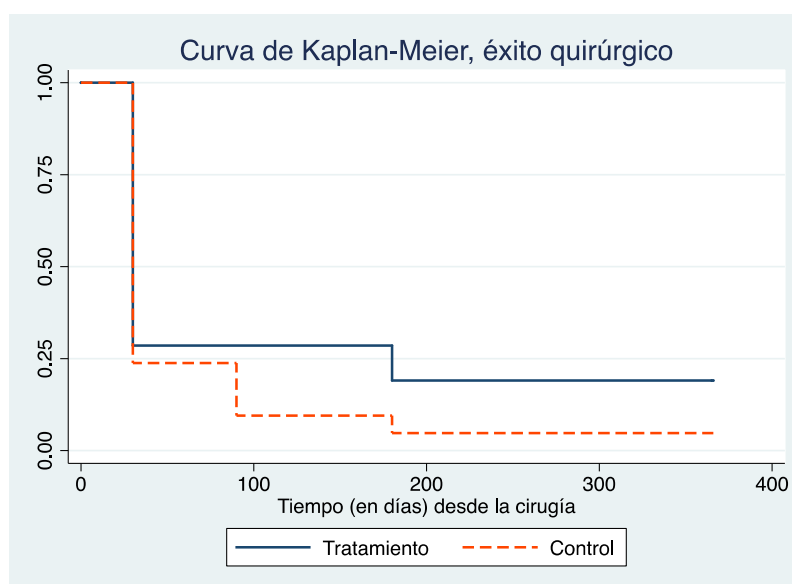


Figura XXXVI. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, teniendo en cuenta la definición de éxito en cada uno de los grupos.

Se analizó también la supervivencia en función de los fármacos, siendo fracaso la introducción de un fármaco en el postoperatorio. Hubo siete fracasos (33,3%) en el grupo Tratamiento y nueve (42,9%) en el control. El riesgo de fracaso fue un 46,8% superior en el grupo control, no siendo significativo ($HR = 1,468$; $p = 0,55$) (Figura XXXVI).

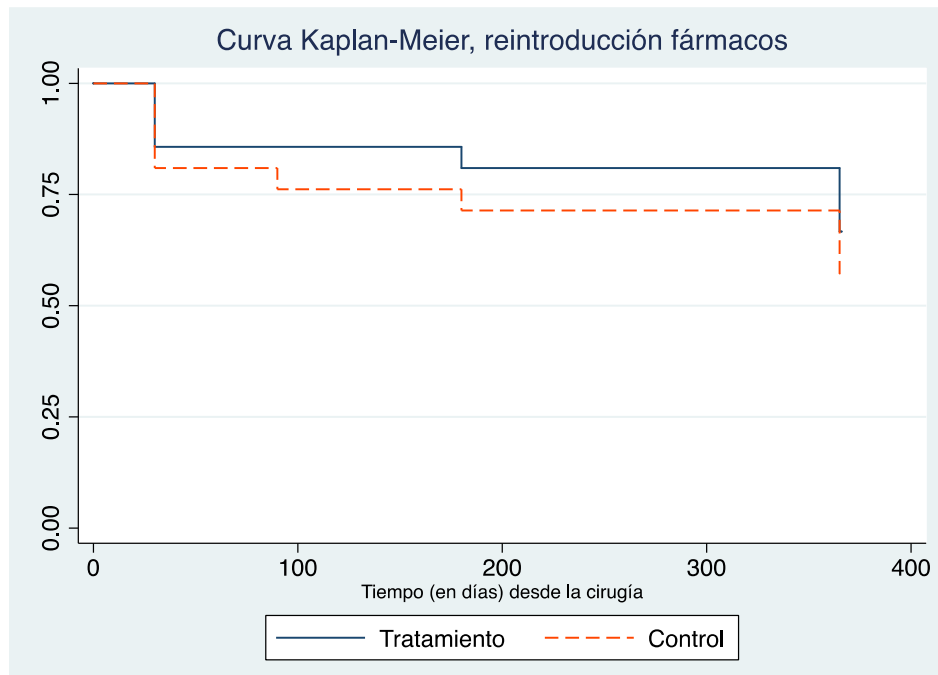


Figura XXXVII. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, en función de la reintroducción de fármacos en cada grupo.

Considerando no solo el tipo de cirugía en relación al fracaso, sino también todas las características basales, aunque existe una mayor probabilidad de fracaso si se interviene de cataratas, si se emplean más fármacos antes de la intervención, o el caso intervenido es hipertenso ocular, la regresión de Poisson muestra que ninguna de estas características justifica la inferioridad de la cirugía de catarata ($p = 0,49$).

VIII. EVENTOS ADVERSOS

I. Incidencias perioperatorias

Los pacientes fueron intervenidos de cirugía de cataratas en primer lugar, y en función de la aleatorización, se realizaba posteriormente o no la trabeculotomía *ab interno*. En ninguno de los casos hubo incidentes intraoperatorios respecto a la cirugía de cataratas.

En el momento de realizar la TAI, en todos los pacientes hubo un reflujo sanguíneo autolimitado, y en aquellos que persistía algo más, cesaba tras el lavado de cámara anterior realizado para quitar los restos de material viscoelástico empleado.

En dos de los pacientes intervenidos de cirugía combinada (9,5%), si bien se realizó la trabeculotomía sin incidencias, quedaron restos de la malla trabecular adheridos a uno de los extremos. Siguiendo las recomendaciones de uso de la casa comercial, los restos que no estuvieran completamente libres no fueron retirados con pinzas o el terminal de irrigación/aspiración para no crear un corte no controlado. Los restos permanecieron en cámara anterior, tal y como se puede observar en la figura XXXVII.

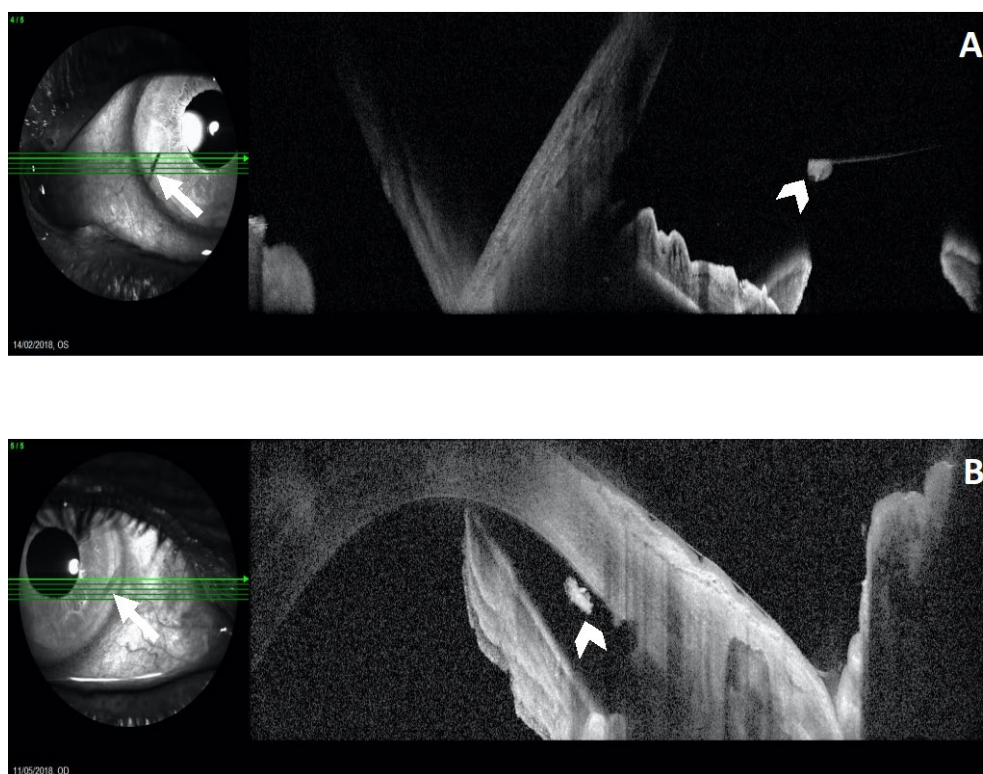


Figura XXXVIII. OCT de segmento anterior de dos intervenciones del grupo de tratamiento. Las imágenes corresponden a los seis y 12 meses respectivamente. Se observan los restos en cámara anterior en la imagen de OCT (cabeza de flecha), que se

corresponde con un corte de los restos trabeculares en la imagen de infrarrojos (flecha).

La presión a las 24 horas fue registrada en todos los pacientes, con tonometría de rebote. En ninguno de los casos se registró un pico hipertensivo que requiriera tratamiento, teniendo en cuenta varias de las definiciones en pacientes operados de cataratas y considerando factores de riesgo asociados.³⁰⁴ Sin embargo, a la semana de la cirugía, ya determinado con tonometría por aplanamiento, se registraron tres casos de PIO > 25 mm Hg en cada uno de los grupos (15% para cada uno de los grupos), instaurando tratamiento hipotensor en ese momento.

II. Incidencias postoperatorias

Dos de los pacientes que fueron seguidos a lo largo de los 12 meses, del grupo de cirugía combinada presentaron complicaciones postoperatorias.

El primero de los pacientes fue un varón intervenido de cirugía combinada en el ojo izquierdo. Su agudeza visual preoperatoria era de 0,5 en escala decimal, sin patología macular previa, y PSX en tratamiento con combinación fija de bimatoprost y timolol por las noches, y timolol por la mañana. En la revisión del mes, el paciente tenía una AV de 0,3, PIO de 14 en el ojo izquierdo sin tratamiento. La exploración mostró un edema macular cistoide a nivel foveal (grosor foveal central de 663 μm) (Figura XXXVIII). Se inició tratamiento con una inyección peribulbar de 2 ml de betametasona acetato y betametasona fosfato disódico, y con aplicación tópica de bromfenaco cada 12 horas, y dorzolamida cada 12 horas. El paciente mejora, por lo que se decide suspender el tratamiento a los dos meses de su inicio. En la visita del tercer mes, la AV mejora a 0,4, pero el paciente presenta nuevamente edema macular cistoide (grosor central de 699 μm), que resuelve con una inyección de implante de dexametasona (Ozurdex®). Al mes, la resolución del edema macular es completa, la AV de 1,0 y el grosor central de 264 (Figura XXXIX), con recuperación paulatina de la capa de la eliposides, y sin recidiva del edema macular hasta la última visita del seguimiento.

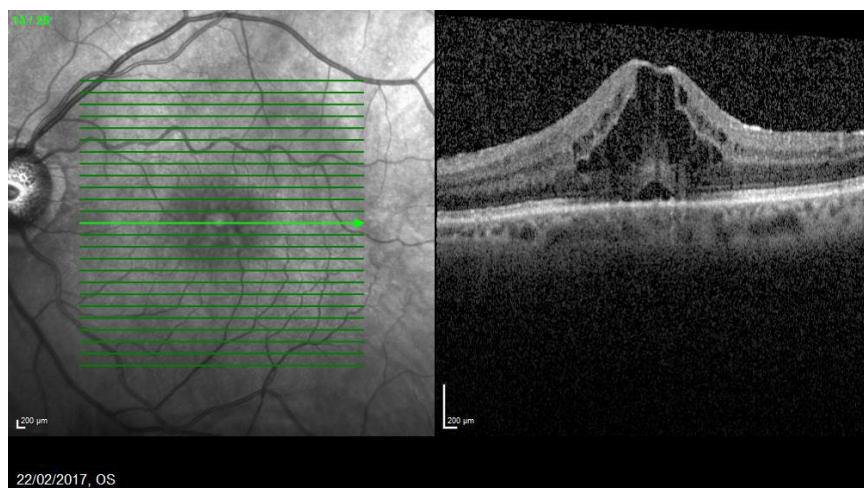


Figura XXXIX. Edema macular al mes de la cirugía combinada.

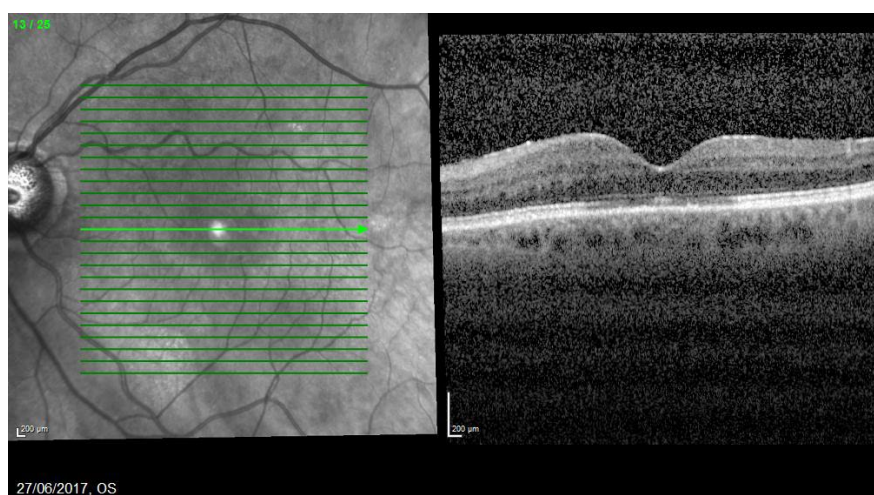


Figura XL. Edema macular al mes de la inyección intravítrea de Ozurdex®.

El segundo caso fue una paciente intervenida de cirugía combinada en el ojo derecho. Presentaba glaucoma primario de ángulo abierto en ambos ojos, y el ojo izquierdo había sido intervenido de cirugía combinada de facoemulsificación y trabeculectomía en julio de 2016. Partía de un recuento endotelial de 936 cells/mm², aunque sin lagunas de células endoteliales visibles en la microscopía especular. Al mes de la intervención, persistían el edema corneal estromal con presencia de pliegues, sin edema epitelial. Se inició tratamiento tópico con cloruro sódico hipertónico. La paciente mejoró parcialmente, aunque en la evolución, por motivos no registrados, no fue anotada la AV posterior. El recuento endotelial a los seis meses había mejorado supuestamente, hasta 1119. Sin embargo, a pesar de mantener el tratamiento tópico, en las siguientes visitas el conteo no pudo ser realizado por la opacidad corneal. Finalmente, a los 15 meses pudo ser intervenida de una DSAEK, que fracasó a los tres meses, por lo que se programó una nueva intervención, una DMEK.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La hipótesis de esta tesis plantea que la trabeculotomía *ab interno* realizada con KDB podría tener un efecto hipotensor; que este efecto hipotensor, combinado con cirugía de cataratas, sería mayor que el logrado solo por la realización de la cirugía de cataratas; y que, además, la combinación de ambas cirugías tendría un perfil de seguridad suficiente como para poder seguir siendo incluida como técnica MIGS.

La discusión abordará, en primer lugar, las características de la población estudiada; también se analizarán los resultados quirúrgicos, atendiendo a la eficacia hipotensora y al perfil de seguridad, y el éxito logrado tanto con la cirugía combinada como con la cirugía de cataratas y, además, se comparará con las técnicas trabeculares actuales y su aplicación en la práctica clínica en el momento actual.

Por último, se incluyen algunas de las limitaciones del estudio y su posible solución en futuros estudios a partir del planteado en esta tesis doctoral.

I. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

I. Datos demográficos

Los pacientes incluidos en el estudio procedían todos del Hospital Clínico San Carlos. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los pacientes incluidos eran todos de raza caucásica. Ningún paciente manifestó su voluntad de ser retirado del estudio. Todos los pacientes fueron intervenidos en el propio centro, siempre por los dos mismos cirujanos, con la técnica descrita para la realización de la cirugía de cataratas, y aquellos que fueron aleatorizados para la cirugía combinada con trabeculotomía *ab interno* con KDB, la técnica fue la descrita en el apartado de Material y Métodos.

II. Características basales.

Los grupos de tratamiento, cirugía combinada y cirugía de cataratas, fueron similares en las características basales respecto a la edad, lateralidad, nº de fármacos previos, AV, recuento endotelial, sensibilidad del campo visual (MD) y tipo de glaucoma. Encontramos diferencias significativas, sin embargo, en el sexo y en la queratometría media preoperatoria.

La edad en el grupo Tratamiento fue de $79,38 \pm 6,76$. El grupo de tratamiento de esta investigación tiene una edad media mayor, comparado con los estudios publicados por ElMallah, Le, Dorairaj y Hirabashi.^{305–308}

En el total de participantes en el estudio, se incluyeron 16 hombres y 17 mujeres (48,48% y 51,52%, respectivamente). Aunque la proporción de cada sexo en el global de participantes en el estudio fue similar, encontramos diferencias significativas en la proporción de hombres y mujeres entre ambos grupos de tratamiento ($p= 0,01$). Dado que la inclusión en cada grupo de tratamiento fue mediante aleatorización, no parece probable un sesgo de selección para formar parte de cada uno de los grupos. En el grupo de cirugía combinada, hubo un 66,67% de hombres y un 33,33% de mujeres. Excepto en el estudio de Dorairaj y colaboradores,³⁰⁷ en los estudios publicados existe un predominio de hombres.^{305,306,308} En el estudio de Le y colaboradores, si bien se comparó con cirugía combinada de facoemulsificación y iStent, no se encontró influencia del sexo respecto al descenso tensional.³⁰⁶

Tal y como se explicó en la introducción, existe una técnica de trabeculotomía *ab interno* con otro dispositivo, el Trabectome®, algo menos reciente que el KDB y con más estudios publicados hasta la fecha. En algunos de estos estudios, incluyendo meta-análisis, se ha evaluado la posible influencia del sexo como factor predictor o no de fracaso de la cirugía. Tojo y colaboradores evaluaron los posibles factores de riesgo en una serie retrospectiva, con o sin cirugía de cataratas, no encontrando influencia respecto al género.³⁰⁹ En un estudio en el que solo se analizó pacientes con TAI, Loewen y colaboradores encontraron un descenso de 1,3 mm Hg mayor en varones.³¹⁰ Sin embargo, Kaplowitz y colaboradores redactaron un meta-análisis en el que no se observó que el sexo fuera un factor de riesgo asociado a fracaso o éxito de la cirugía.²³⁴

El número de fármacos usados en el momento de la inclusión fue de $1,57 \pm 0,75$ en el grupo de tratamiento y de $1,48 \pm 0,59$ en el grupo control. La media de fármacos es similar a la publicada en los artículos de Greenwood *et al.*¹⁵² ($1,6 \pm 1,3$), ElMallah *et al.*³⁰⁵ ($1,45 \pm 0,05$), Dorairaj *et al.*³¹¹ ($1,6 \pm 0,2$), y Dorairaj *et al.*³⁰⁷ ($1,7 \pm 0,9$). En dos artículos encontramos que la media de fármacos preoperatorios fue más elevada, como ocurre en los trabajos de Le *et al.*³⁰⁶ ($2,2 \pm 1$) y Hirabayashi *et al.*³⁰⁸ ($2,4 \pm 1,3$). Esta diferencia respecto a nuestros datos y los de otros autores podría estar justificada, al menos en el estudio de Hirabayashi, en el que los autores especifican que los pacientes incluidos en el estudio presentaban glaucomas más avanzados.³⁰⁸

La AV preoperatoria fue similar en ambos grupos, no existiendo diferencias, y fue acorde a los criterios de inclusión del estudio. Los trabajos publicados hasta la fecha de cirugía combinada de catarata y trabeculotomía *ab interno* con KDB no recogen datos de AV. Tampoco fueron encontradas diferencias entre ambos grupos respecto al

recuento endotelial preoperatorio. Al igual que ocurre con la AV, no hay publicaciones hasta el momento que hayan incluido el recuento endotelial.

La queratometría media (Km) determinada por topografía fue diferente en ambos grupos, siendo la curvatura media 1,1D mayor en el grupo control que en el grupo de cirugía combinada. Dado que los datos son preoperatorios, esta diferencia, significativa, no se debería al tipo de intervención posterior. Sí podría estar justificada debido a la diferente proporción entre mujeres y hombres, dado que, en el grupo de cirugía de cataratas hubo más mujeres que hombres y, según algunas publicaciones, las mujeres presentan córneas más curvas que los hombres, si bien no siempre estas diferencias son estadísticamente significativas.³¹²

La sensibilidad media fue 4,03 dB en el grupo de tratamiento y 4,49 dB en el grupo control, que correspondería a glaucomas con daño funcional incipiente. Solo dos estudios hasta la fecha han recogido datos del grado de daño glaucomatoso: Dorairaj y colaboradores incluyeron pacientes con glaucomas leves a moderados,³⁰⁷ mientras que Hirabayashi³⁰⁸ *et al.* realizaron el análisis con pacientes con glaucomas avanzados. No obstante, la clasificación directa no es posible, dado que la clasificación del grado del glaucoma empleada por ambas publicaciones viene definida por la ICD-9 y la ICD-10 respectivamente, que incluye otros parámetros además del defecto perimétrico.

Los pacientes reclutados en este estudio presentaban glaucomas de ángulo abierto o hipertensión ocular. De los pacientes incluidos, el tipo más frecuente fue el GPAA (76,19% en el grupo de cirugía combinada y 52,38% en el grupo control), seguido del glaucoma PSX (23,81% y 19,05%, respectivamente) y los hipertensos oculares (28,57%, presente solo en el grupo control).

La proporción y tipos de glaucomas difieren discretamente respecto a otros estudios ya publicados con KDB. En el estudio de Dorairaj y en el de Le, todos los pacientes incluidos son de ángulo abierto, si bien en el Dorairaj no especifica si son primarios o no, a diferencia del primero.^{306,311} En el resto de las publicaciones, la proporción de GPAA es algo superior respecto al presente estudio^{152,305,307}, aunque solo considerando el grupo de cirugía combinada. Destacan dos estudios por tener características algo distintas: Berdahl *et al* estudiaron el efecto solo de la trabeculectomía *ab interno*, por lo que la proporción de GPAA fue mucho mayor, hasta un 92,5%;³¹³ y el de Hirabayashi, en el que a pesar de que un 64,3% de los pacientes fueron descritos como GPAA, un 14,3% presentó un mecanismo mixto entre cierre angular facomórfico y diagnóstico previo de GPAA, pudiendo añadir un factor confundidor a la hora de valorar el efecto hipotensor.³⁰⁸ La publicación más reciente al respecto también muestra un grupo heterogéneo de pacientes, con hasta un 31% de los pacientes con diagnóstico de cierre angular, NTG u “otros”.³¹⁴

Este ensayo no incluyó pacientes con glaucoma por cierre angular, a diferencia de las publicaciones de los grupos de Greenwood, ElMallah y Dorairaj.^{152,305,307} Tal y como se expuso en la introducción, existe un beneficio probado en el manejo de los pacientes y en los análisis de coste utilidad cuando se realiza cirugía de catarata o extracción de cristalino transparente, en pacientes con cierre angular primario y glaucoma por cierre angular,²⁰⁶ por lo que el efecto hipotensor de una técnica trabecular (por otra parte, solo realizable tras la apertura del ángulo, en este caso, tras la facoemulsificación), podría estar sesgado por el hecho de combinarlo con la cirugía de cataratas.

El presente estudio sí incluyó, como se ha mencionado, pacientes con hipertensión ocular. La distribución no fue igual entre ambos grupos de tratamiento, a pesar de la aleatorización, probablemente por un tamaño muestral insuficiente.³¹⁵ No existen, hasta la fecha, estudios conocidos que incluyan pacientes hipertensos oculares que hayan sido intervenidos con trabeculotomía *ab interno* con KDB. El manejo de los pacientes hipertensos oculares es controvertido; no obstante, se ha observado que aquellos con ≥ 24 mm Hg y probabilidad de progresión $\geq 2\%$, el inicio de tratamiento hipotensor tópico es coste-eficaz,³¹⁶ observándose más recientemente que estos pacientes pueden beneficiarse de un manejo aún mejor en términos tensionales y de progresión, e incluso nuevamente desde un punto de vista coste-eficaz, cuando se emplean otras alternativas terapéuticas como la trabeculoplastia selectiva.³¹⁷ La inclusión de estos pacientes en el estudio se debe a dos motivos principales: los pacientes fueron reclutados en una Unidad de Glaucoma especializada, incluyendo por tanto pacientes en los que se busca optimizar al máximo el manejo hipotensor, y la reducción más eficiente del riesgo de progresión; y por otra parte, la existencia de estudios, algunos realizados por especialista de esta misma unidad, en los que ya se han incluido hipertensos oculares, si bien ninguno de estos estudios presentaba un grupo de control (solo cirugía de cataratas), en los hipertensos oculares, que pudiera evaluar la magnitud de la técnica MIGS.^{135,144,292,318,319}

III. Abandono del estudio

En el estudio fueron incluidos 42 ojos de 33 pacientes. Todos los pacientes fueron seguidos durante 12 meses, a excepción de dos, ambos del grupo de cirugía combinada. El primero de los pacientes acudió hasta la sexta visita. Posteriormente, fue diagnosticado de una neoplasia de pulmón que evolucionó hacia el fallecimiento del paciente. El otro paciente, también del grupo de cirugía combinada, no acudió a la última visita de control, a pesar de intentar contactar por varios medios. En ningún momento manifestó su voluntad de finalizar la participación en el estudio.

II. RESULTADOS QUIRÚRGICOS

El presente estudio describe una técnica de eliminación de tejido trabecular. En el auge de las técnicas MIGS, existen varias técnicas que emplean la vía trabecular, pero tal y como se ha descrito en la introducción, solo dos de estas técnicas están basadas en la eliminación quirúrgica del tejido trabecular vía *ab interno*, la que emplea el Trabectome y la que emplea KDB. Aunque la discusión se basará principalmente en la comparación con los resultados ya publicados respecto a KDB, por la similitud, también se discutirá respecto a la otra técnica trabecular.

El dispositivo de corte está formado por un mango de plástico con un relieve que indica la dirección de la punta, y una cuchilla de acero de categoría quirúrgica. Se trata de un material tolerado, que además no permanece dentro del ojo. El diseño de la cuchilla es específico para generar menos daño en los tejidos alrededor de la malla trabecular, en relación a dispositivos de corte que igualmente se empleaban para realizar una trabeculotomía, pero sin estar diseñados para tal fin. Al ser un dispositivo de invención reciente, existe un único modelo, que es el empleado en este estudio.

La técnica de la trabeculotomía ya fue descrita en el apartado de “Material y Métodos”. Existen tres maneras de realizar el corte, a preferencia de cada cirujano. Los artículos publicados hasta la fecha, no especifican si se ha realizado una u otra técnica. El abordaje, según la descripción técnica, no parece relevante en tanto se alcance la extensión de corte recomendada, entre 90 y 120°. En el presente estudio no se ha recogido la técnica de realización, pero sí la amplitud de corte como se verá más adelante.

Los cirujanos que participaron en el estudio realizaron sus pautas habituales para la cirugía de catarata. La elección de la LIO era acorde a sus preferencias, considerando el objetivo refractivo lo más cercano a la emetropía para la visión de lejos. Todas eran lentes acrílicas y se implantaron en saco capsular, por lo que no es esperable encontrar diferencias al respecto. Para evitar otros factores confundidores, la cirugía de cataratas era realizada siempre en primer lugar y, una vez terminada, el cirujano era notificado sobre a qué grupo de tratamiento había sido asignado dicho paciente.

I. Presión intraocular

La PIO final lograda es menor que la presión basal, en cada uno de los puntos de corte del seguimiento y en ambos grupos de intervención (PIO basal en el grupo de tratamiento $17,9 \pm 3,5$ y $17,3 \pm 2,5$ en el grupo control; PIO a los 12 meses $16,0 \pm 2,2$ en el grupo de tratamiento, y $15,0 \pm 3,2$ en el grupo control). En el presente estudio, vemos que este descenso es estadísticamente significativo en todos los puntos de

seguimiento del grupo de tratamiento excepto en la visita a la semana de la intervención, mientras que en el grupo control la diferencia es significativa a partir del tercer mes. Cuando se comparan las presiones entre ambos grupos, en ningún momento hubo diferencias estadísticamente significativas. Los resultados pueden estar parcialmente sesgados, dado que en el grupo de tratamiento hubo dos pérdidas en la visita de los 12 meses. Sin embargo, esta tendencia a no haber diferencias se mantuvo en los puntos de seguimiento anteriores a la visita final.

Cuando se analizan los resultados teniendo la posible influencia de incluir los dos ojos de un mismo paciente, en la misma rama o en distintos grupos de tratamiento, se observa que existe un perfil favorable hacia una mayor reducción en los operados de cirugía combinada, frente a la cirugía de catarata. Esta tendencia se invierte en la visita de los 12 meses, en los que se logra mayor descenso en los operados de cataratas. Sin embargo, estas diferencias no son significativas en ninguna de las visitas.

Se ha considerado también la posible influencia de las características basales y el resultado final de la PIO. El análisis concluye que, a los 12 meses, aquellos pacientes intervenidos de cirugía de cataratas (frente a cirugía combinada) y los que presentaban una simK mayor lograrían un mayor descenso de la PIO, mientras que el diagnóstico de hipertensión ocular reduciría la eficacia de la intervención, siendo los únicos tres parámetros estadísticamente significativos. El mayor descenso con la cirugía de catarata ya había sido mencionado previamente. En el caso de la simK, podría tratarse de una asociación espuria dado el tamaño de la muestra; sin embargo, es conocido que las córneas con mayor grosor y curvatura pueden presentar lecturas de presión más altas respecto a córneas más finas y planas.³²⁰ En la visita de los 12 meses, hubo dos pacientes más en el grupo de la cirugía de catarata respecto a la cirugía combinada; además, en este grupo, se produjo un discreto aplanamiento (estadísticamente significativo). La posible “desproporción” junto con este aplanamiento pueden justificar este hallazgo. Además, podría haber tenido lugar una posible influencia no estudiada es los cambios descritos en la histéresis corneal, ya que se han descrito cambios hacia una mayor deformación (y su influencia en los cambios de presión) en pacientes operados de cirugía de cataratas.^{321,322}

Existen pocos estudios que especifiquen la inclusión de pacientes con hipertensión ocular, a la hora de evaluar una técnica MIGS.^{135,143,292,323,324} En la mayoría, se evalúa la eficacia hipotensora y de reducción de colirios en el conjunto de pacientes. Esto es así probablemente debido a que la representación de estos pacientes suele ser escasa, incluso en ensayos clínicos con una gran muestra, por lo que es difícil – y posiblemente sesgado³²⁵ – sacar conclusiones de estos subanálisis.

El efecto real hipotensor de la cirugía puede estar infraestimado, dado que en estos pacientes no se ha realizado un periodo de lavado del fármaco, en aras de lograr un mayor control de la PIO hasta el momento de la intervención. Esto fue así por tratarse de los primeros casos intervenidos, a pesar de la amplia experiencia en técnicas MIGS y técnicas trabeculares de ambos cirujanos. Además, en el momento del diseño del protocolo, el único estudio publicado hasta la fecha no incluía tampoco el periodo de lavado,¹⁵² con lo que no se contaba con datos fiables que mostraran la seguridad de realizar un periodo de *washout* preoperatorio.

Hasta la fecha, el presente estudio es el único que ha comparado de manera prospectiva, controlada y aleatorizada los resultados de la cirugía combinada respecto a otra cirugía, por lo que la comparación con otras publicaciones científicas no es estrictamente posible en algunos aspectos.

Greenwood *et al.*¹⁵² presentaron una serie de 71 casos intervenidos de cirugía combinada, seguidos al menos durante seis meses. Estos autores lograron un descenso final de -4,6 mm Hg y un 26% de reducción, frente al -1,6 mm Hg y 12,5% de reducción del presente estudio. De los 71 casos reclutados, 60 fueron seguidos hasta la última visita, que difieren de los 21 a 19 casos seguidos en este caso en el grupo de cirugía combinada. El menor descenso logrado respecto a la publicación de Greenwood puede radicar en la menor muestra, pero también en el tipo de glaucoma incluido: estos autores incluyen GPAA, PSX, HTO y glaucoma por cierre angular, y no se especifica qué proporción final de estos pacientes llegan al final del seguimiento. Esto pudiera contribuir a que estos autores lograran mayores descensos de PIO, en tanto que en sí la cirugía de cataratas en el glaucoma por cierre angular puede tener un mayor efecto hipotensor en los primeros meses.

Dorairaj *et al.*³¹¹ publicaron una serie de 52 pacientes con cirugía combinada, seguidos a 12 meses. Estos autores encontraron una PIO preoperatoria de $16,8 \pm 0,6$ similar a nuestro estudio, y lograron un descenso significativo de -4,4 mm Hg en la visita final, nuevamente superior al logrado en el presente estudio. Respecto a la publicación de Dorairaj, las muestras son más comparables entre sí dado que todos los pacientes incluidos presentaban glaucomas de ángulo abierto. Incluyeron, sin embargo, dos pacientes con NTG que, si bien son pocos casos, son pacientes que habitualmente parten de PIOs más bajas que otros glaucomas. Al igual que en el presente estudio, estos autores no realizaron periodo de lavado.

Hirabayashi y colaboradores³⁰⁸ evaluaron el efecto hipotensor, también de cirugía combinada, en 42 casos con glaucoma avanzado. Los autores lograron un descenso a los seis meses de -2,1 mm Hg respecto a una PIO basal de $17,1 \pm 4,8$ mm Hg. Los resultados tensionales de su publicación son similares a las cifras obtenidas en este

estudio si se comparan las visitas a los seis meses en ambos grupos. Sin embargo, estos autores incluyeron pacientes con glaucomas avanzados, a diferencia de los glaucomas leves-moderados incluidos en este ensayo clínico. Por este motivo, Hirabayashi *et al.* aclaran que en tres de los 42 pacientes necesitaron una segunda intervención para lograr una presión más baja (trabeculoplastia con láser micropulsado, un implante XEN® y una válvula de Ahmed). Por su parte, Salinas *et al.*³²⁶ mostraron, en un estudio retrospectivo, incluso mejores resultados que Hirabayashi al realizar solo la TAI, en pacientes con glaucomas avanzados o refractarios a otros tratamientos. Nuevamente, el carácter retrospectivo y la inclusión de glaucomas avanzados que partirían de tensiones más altas podrían ser un sesgo para determinar si esta reducción del 24% es comparable o no a lo obtenido en el presente estudio. Por último, el estudio más reciente, realizado por Kornmann y colaboradores,³¹⁴ muestra una serie retrospectiva de 111 ojos de 91 pacientes. Estos autores encontraron un descenso hasta 14,7 mm Hg a los 12 meses, con presiones preoperatorias similares a las del actual estudio. Los resultados son similares a los tres y seis meses, aunque estos autores emplearon más colirios hipotensores a lo largo del seguimiento.

Existe un estudio que evalúa la eficacia de la cirugía combinada y sinequiólisis en pacientes con glaucoma por cierre angular primario. Estos autores logran un descenso de PIO de hasta -12,3 mm Hg a los 12 meses.³²⁷ Este descenso es superior a los resultados obtenidos en el presente estudio, si bien las cifras nuevamente no son comparables: la proporción de glaucomas avanzados es de más del 50%; y carecen de un grupo control que evalúe el efecto hipotensor de la cirugía de cataratas, cirugía probadamente útil en el manejo de los pacientes con cierre angular primario y glaucoma primario por cierre angular, superior a las iridotomías.²⁰⁶

Los resultados de Berdahl y colaboradores pueden arrojar una idea del efecto hipotensor de la trabeculotomía por sí misma.³¹³ Estos autores lograron un descenso de 8,5 mm Hg a los seis meses en glaucomas de ángulo abierto, y hasta de 13,7 en aquellos con presiones preoperatorias de 29,5 mm Hg, sin previo periodo de lavado.

Existen cuatro estudios que comparan de manera retrospectiva, la combinación de catarata + KDB y catarata + iStent de primera generación. El grupo de trabajo “*KDB Goniotomy Study Group*” muestra una cohorte amplia en dos de las publicaciones, en las que muestran que con ambas técnicas se consigue un descenso significativo de la PIO tanto a seis meses³⁰⁷ como a 12 meses,³⁰⁵ siendo más hipotensora la combinación de cirugía de catarata + KDB ($p < 0,001$). Al igual que en otros retrospectivos de estos autores, los pacientes incluidos en el estudio son muy heterogéneos, y la indicación de cirugía era a discreción del cirujano.

Por su parte, aunque con un tamaño muestral menor, el grupo de Le y colaboradores³⁰⁶ también analizó de manera retrospectiva pacientes operados de cirugía combinada, bien con iStent de primera generación, o con KDB. Estos autores encontraron un descenso de presión similar con ambas técnicas. En este caso, en dicho estudio, todos los pacientes tenían GPAA, si bien aclaran que realizan una trabeculotomía de 45°, algo inferior a lo descrito por la casa comercial. Las cifras logradas por estos autores a lo largo del seguimiento son similares a las encontradas por nuestro estudio tanto a lo largo del seguimiento como en la visita de los 12 meses. Por último, Lee et al.³²⁸ han publicado una serie retrospectiva con seguimiento a seis meses, de pacientes de uno u otro procedimiento. Estos autores solo encuentran diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que logran una PIO ≤ 18 mm Hg, siendo significativa la diferencia a favor de la cirugía combinada de faco+KDB. Sin embargo, los datos aportados por los autores, muestran que no existen diferencias significativas en la PIO a partir de la primera semana de la intervención.

Considerando este aspecto, se ha averiguado si existe cierto grado de influencia de la amplitud o grados de trabeculotomía y el efecto hipotensor. Se ha encontrado una correlación positiva entre los grados de corte realizado y el descenso tensional a los 12 meses. Sin embargo, la correlación es cercana a cero ($\rho=0,17$), y no es estadísticamente significativa ($p=0,56$). El hecho de no haber encontrado esta correlación puede deberse nuevamente a un tamaño muestral ampliable, si bien es posible que no exista una correlación lineal. Aunque sea una técnica que aparentemente no genera sinequias a nivel del ángulo, sí podría llevar asociado un proceso inflamatorio que limitara dicho efecto. En esta línea, un estudio reciente de Hirabayashi y colaboradores comparó de manera retrospectiva el descenso tensional logrado por KDB frente a una trabeculotomía 360° realizada bien con la técnica GATT (en español, Trabeculotomía Transluminal Asistida por Gonioscopía) o con Trab360 (Sight Sciences, Inc., Menlo Park, CA), encontrando un éxito similar entre ambos grupos, y una mayor proporción de pacientes que lograban una PIO por debajo de 18 mm Hg en los pacientes intervenidos con Kahook.³²⁹

Por último, es importante considerar que los resultados de este estudio son a medio plazo. Hasta la fecha no existen seguimientos largos de manera prospectiva del KDB, pero sí de otras técnicas trabeculares. Esto es de relevancia, porque en algunos casos, los descensos encontrados durante el primer año, en ocasiones no persisten el segundo año de seguimiento.³³⁰

II. Fármacos hipotensores

El número de fármacos empleados antes de realizar la intervención fue similar en ambos grupos. A lo largo del seguimiento se produjo un descenso del número de

fármacos hipotensores, significativo dentro de cada grupo de tratamiento (de $1,6 \pm 0,8$ en el grupo de tratamiento a $0,2 \pm 0,4$ en la visita a los 12 meses, y desde $1,4 \pm 0,6$ en la visita basal a los $0,3 \pm 0,5$ fármacos en la visita final en el grupo de cirugía de cataratas); sin embargo, al comparar el grupo de tratamiento frente al control, no se observan diferencias significativas en ninguno de los puntos del seguimiento. Ninguno de los pacientes empleaba fármacos hipotensores orales en la visita basal, ni fue necesaria su prescripción para control tensional a lo largo del seguimiento.

Los resultados de la visita final pueden sesgar los valores reales alcanzados, dado que tal y como ocurrió con la PIO, hubo dos pérdidas en el grupo de tratamiento. Además, en las visitas del primer y tercer mes hubo una intervención que requirió tratamiento hipotensor tópico con dorzolamida. A pesar de que se empleó como tratamiento para el edema macular cistoide, este dato ha sido incluido en tanto que contribuyó en parte a la cifra de PIO de ese paciente. No obstante, este caso no tenía el fármaco a los seis meses y el nº medio de colirios en la visita de los tres y seis meses fue el mismo.

El análisis mediante ecuaciones de estimación generalizada mostró la misma tendencia a una menor reducción de colirios en el grupo de intervenidos de cirugía de cataratas respecto a los operados de cirugía combinada. Como era de esperar, un mayor número de fármacos en el momento basal fue la única variable preoperatoria predictiva de una mayor reducción en el número de fármacos.

Los datos del nº de fármacos pueden variar sustancialmente entre estudios, ya que no existen unos criterios perfectamente definidos para reintroducir un fármaco, dado que esto se determina muchas veces por encontrar una PIO > 21 mm Hg, pero también en función de la PIO objetivo considerando varios aspectos, como la afectación campimétrica, o las alergias, intolerancias e incompatibilidades con otros tratamientos sistémicos o patologías.

Greenwood *et al.*¹⁵² obtuvieron en su estudio un descenso de $-0,7$ fármacos y $0,9 \pm 1,0$ colirios a los seis meses, un descenso inferior al obtenido en el presente estudio, de $-1,43$ fármacos y una media de $0,1 \pm 0,4$. Parte del mayor descenso tensional logrado por estos autores podría deberse al empleo de un mayor número de colirios para ese momento en el seguimiento. Dorairaj *et al.*³¹¹ publicaron en su estudio un descenso de $-0,8$ fármacos y una media de $0,8 \pm 0,1$. Al igual que en el estudio de Greenwood, el mayor descenso tensional logrado al final del seguimiento puede estar influido por un mayor número de fármacos a lo largo del seguimiento. Hirabayashi *et al.*³⁰⁸ obtuvieron un descenso desde $2,4$ a $1,2$ fármacos hipotensores en la visita a los seis meses. En este caso, por seleccionar pacientes con glaucomas más avanzados, era esperable una cifra superior de fármacos hipotensores para lograr una PIO objetivo. No especificaron si en algunos de los pacientes incluidos fue necesario el uso de medicación oral.

Kornamnn y colaboradores, en su estudio retrospectivo, encontraron también un descenso significativo del número de colirios. Aunque no se especificó la gravedad del glaucoma, estos autores partieron de un número mayor, y también emplearon un mayor número a lo largo del seguimiento, si bien el criterio de reintroducción fue, nuevamente, en función del cirujano.³¹⁴

También Dorairaj *et al.*³²⁷ publicaron reducciones en el número de fármacos muy superiores, si bien los pacientes eran glaucomas avanzados y por un mecanismo distinto, tal y como se explicó en el apartado anterior. Berdahl mostró los resultados cuando se realiza tan solo la trabeculotomía *ab interno*, consiguiendo la reducción de al menos 1 fármaco a los seis meses.³¹³

En los estudios que compararon cirugía combinada de KDB frente a iStent también se analizó la variación del número de colirios. Los artículos publicados por el “*KDB Goniotomy Study Group*” mostraron una reducción significativa en cada grupo de tratamiento; pero, al comparar dichas técnicas, estos autores sí encontraron diferencias a favor del KDB en los resultados a seis meses,³⁰⁷ que no encontraron ni a los seis ni doce meses.³⁰⁵ El estudio de Le y colaboradores³⁰⁶ muestra, sin embargo, una reducción de colirios mayor en el grupo de cirugía combinada de cataratas y iStent, si bien tal y como especifican, el tamaño muestral es inferior a los otros estudios publicados. Los resultados de esta tesis, del grupo de cirugía combinada, sí son similares en lo que respecta a la PIO, pero se ha logrado una reducción de colirios algo mayor que la publicación de Le. Una de las posibles explicaciones, si bien necesitaría confirmación, es que en el estudio de Le especifican que se realizó una trabeculotomía de 45°, inferior a lo recomendado habitualmente para esta técnica quirúrgica.

III. Agudeza visual

La agudeza visual en escala decimal no mostró diferencias entre ambos grupos en el momento basal. Existe una mejoría significativa de la AV en cada uno de los grupos (grupo de cirugía combinada, de $0,4 \pm 0,1$ a $0,8 \pm 0,2$ $p < 0,05$; grupo de cirugía de cataratas, de $0,4 \pm 0,1$ a $0,9 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Esto era previsible dado que los pacientes eran intervenidos de cataratas y la gravedad del glaucoma era leve a moderada, ninguna de las campimetrías presentaba afectación en la zona correspondiente al área macular y por tanto no era esperable un fenómeno de “*wipe-out*”.³³¹ La mejoría de AV fue global en ambos grupos a pesar de las complicaciones postoperatorias en dos pacientes.

Cuando se compara la AV entre ambos grupos, para cada una de las visitas de seguimiento, encontramos que existe una diferencia significativa en las visitas del

primer y tercer mes ($p = 0,05$), siendo mejor la agudeza visual en el grupo de cirugía de cataratas. Esta diferencia desaparece a partir del sexto mes. Si bien podría existir un sesgo en la diferencia de AV a los 12 meses dado que en la última visita existen datos de 18 frente a 21 pacientes, no ocurre así en la visita de los seis meses (20 en el grupo de cirugía combinada frente a los 21 del grupo de cataratas).

Los estudios publicados hasta la fecha que muestran los cambios en la AV, son aquellos en los que se ha realizado cirugía combinada.^{305,307,308,311,332} Al igual que en los casos de esta tesis, en todos hubo mejoría de la AV en el punto de corte final (seis o 12 meses), incluso considerando los eventos adversos. Los únicos estudios comparativos son aquellos en los que se valoró la cirugía combinada con KDB frente al iStent, y tampoco en estos casos se encontraron diferencias en la AV entre ambos grupos.^{305,307}

La evolución de la AV encontrada en este estudio muestra que la recuperación parece algo más lenta en el grupo de cirugía combinada, igualándose a partir de los seis meses. Hasta la fecha, ni los estudios con KDB^{305,307,311} ni los realizados con otras técnicas MIGS trabeculares especifican la diferencia de AV entre ambos grupos. Por los datos arrojados en las publicaciones, parece que no existen diferencias entre combinar una cirugía MIGS con catarata frente a cirugía de catarata sola o la técnica trabecular aislada, si bien no se especifica claramente.^{129,133,138,139,142,144}

En otros estudios en los que se comparan cirugías combinadas de glaucoma frente a la catarata, la recuperación visual es más rápida en el grupo de cirugía de cataratas, aunque la gravedad de la afectación no siempre es comparable.^{333,334} Por su parte, operar de cataratas puede aportar información fidedigna del grado de afectación glaucomatosa.³³⁵ Parece, por tanto, que la indicación de cirugía combinada respecto a la catarata es para lograr un mayor control de PIO y de número de fármacos, si bien en los resultados presentados no se ha logrado este objetivo.

IV. Seguridad

Las técnicas MIGS se postulan como cirugías más seguras. Por esto se ha analizado la evolución del recuento endotelial y de la queratometría a lo largo del seguimiento.

1. Recuento endotelial

Se ha analizado el recuento endotelial en ambos grupos tanto en la visita basal como a lo largo del seguimiento. Como se puede observar en el apartado de resultados, los dos grupos de tratamiento presentaron un recuento endotelial similar. A pesar de esto, en el grupo de cirugía combinada, un caso presentó un recuento preoperatorio de 936 células/mm². Está descrito un riesgo aumentado de descompensación corneal

con recuentos inferiores a 500 células.²⁴¹ Aunque en el protocolo no se incluyó un recuento endotelial mínimo, los pacientes incluidos no debían presentar patología corneal. Ninguno de los pacientes mostró patología corneal visible ni guttas tanto en la exploración como en la microscopía especular. Sin embargo, tal y como se muestra en el apartado de Complicaciones, este mismo caso presentó una descompensación corneal que requirió un trasplante endotelial.

La evolución en el recuento fue similar en ambos grupos. Sin embargo, hubo datos no recogidos en cada uno de los grupos. El recuento fue registrado en 18 y 21 pacientes respectivamente a los seis meses; en este punto del seguimiento, la pérdida de células era de $306,3 \pm 310,3$ en el grupo de cirugía combinada, frente a $630,2 \pm 433,4$ en el grupo de cirugía de cataratas, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. Las pérdidas endoteliales son mayores que las publicadas cuando se emplean incisiones de 3,2 mm,²⁶⁰ pero similares a las encontradas cuando se emplean terminales coaxiales e incisiones de 1,8 o 2,2 mm.³³⁶

Hasta la fecha, los artículos científicos publicados no tienen en cuenta el recuento endotelial dentro de las variables recogidas.^{152,305–308,337} Solo algunos autores nombran alguna complicación corneal resuelta, como una rotura en córnea periférica en la membrana de Descemet que se resolvió de manera espontánea;³¹¹ y edema corneal transitorio cuando sólo se realiza una trabeculotomía *ab interno*.³¹³ Tampoco se nombra en los artículos que incluyen pacientes con glaucomas por cierre angular,^{327,332} si bien existen dudas de que haya diferencias reales en el endotelio en estos pacientes;²⁶⁸ y a pesar de lo descrito hasta la fecha, parece que la goniosinequiólisis no implica necesariamente un descenso significativo en el recuento endotelial incluso cuando se combina con cirugía de cataratas.³³⁸

La sola cirugía de cataratas en pacientes con glaucoma produce pérdida de células endoteliales, aunque esta parece estabilizarse meses después de la intervención.³³⁹ Sin embargo, tal y como se describió en la Introducción, la cirugía de glaucoma produce pérdida de células endoteliales, aunque no en todas sea por el mismo mecanismo.³⁴⁰ Incluso cuando no hay un dispositivo intraocular, la cirugía de glaucoma produce un descenso en el recuento endotelial mantenido en el tiempo.³⁴¹ Sin embargo, el perfil de seguridad respecto al recuento endotelial aún no ha sido suficientemente estudiado.

Las técnicas MIGS más estudiadas respecto al posible daño endotelial han sido, hasta la fecha, aquellas que emplean la vía supracoroidea. El dispositivo Gold Micro-Shunt, uno de los primeros en emplear la vía supracoroidea, si bien no se publicó la pérdida endotelial, sí mostró casos en los que hubo edema corneal, además de casos notificados de retirada del dispositivo por contacto endotelial.³⁴² El caso del Cypass ha

sido más conocido: los resultados de eficacia hipotensora eran prometedores en varios estudios prospectivos;^{154,343} sin embargo, los resultados a cinco años del estudio COMPASS XT mostraron que, si bien no eran pérdidas significativas y se asociaban a la visualización en el ángulo de más de un anillo del dispositivo, las pérdidas eran suficientes como para generar una “vigilancia” más a largo plazo.^{344,345} Más recientemente, se han publicado datos de un nuevo dispositivo supracoroideo, el STARflo, que muestran un descenso del recuento endotelial del 41,5% en 24 meses, y cinco casos de descompensación endotelial.¹⁹⁵

Las publicaciones que evalúan las técnicas trabeculares tampoco muestran resultados que evalúen el endotelio corneal. Arriola-Villalobos *et al.* publicaron la evolución del recuento endotelial en pacientes intervenidos de cirugía combinada con iStent y cataratas. Los autores encontraron una pérdida significativa dentro de lo esperable por realizar una cirugía intraocular, y no notificaron complicaciones en el postoperatorio.²⁹² El implante Hydrus también parece tener un perfil de seguridad elevado, en tanto que Fea y colaboradores no encontraron pérdidas significativas entre los grupos, si bien los resultados eran a seis meses.²⁹¹ Por último, el grupo de trabajo de Kasahara ha encontrado recientemente una pérdida endotelial no significativa en la trabeculotomía con Trabectome, sobre todo a partir del primer año. Teniendo en cuenta los resultados de estos autores, la cirugía de manera aislada parece ser segura, en tanto que las pérdidas endoteliales eran mayores, pero solo en el área temporal debido a la incisión realizada, cuando se combinaba con la cirugía de cataratas.³⁴⁶

El presente estudio aporta, por tanto, datos de manera prospectiva de la densidad endotelial. Dados estos hallazgos, y considerado lo publicado respecto a otras técnicas trabeculares, parece que la vía trabecular *ab interno*, y en concreto el KDB, podrían ser seguros al menos durante el primer año tras la intervención.

2. Queratometría

Los resultados de este estudio respecto a la queratometría no muestran diferencias a lo largo del seguimiento en el grupo de cirugía combinada. Sí hay diferencias significativas, mostrando un discreto aplanamiento en la evolución, en el grupo intervenido de cataratas. Sin embargo, estos resultados no son clínicamente relevantes, dado que se trata de 0,3D menos respecto a la simK basal. Cuando se comparan ambos grupos a lo largo de la evolución, las diferencias de simK no son estadísticamente significativas. Al realizar la cirugía de cataratas accediendo por córnea clara superior, en los pacientes intervenidos de cirugía combinada se realizó una incisión extra de 1,8 mm en los ojos izquierdos para un mejor acceso al área nasal. A lo largo de la evolución, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Siec et al.³⁴⁷ han analizado los resultados refractivos en pacientes operados de cirugía combinada con KDB frente a la cirugía de cataratas. Estos autores no encontraron diferencias en la queratometría entre los pacientes con o sin trabeculotomía *ab interno*, siendo similares a los encontrados en el estudio de la presente tesis. Determinaron, además, en un análisis multivariante, que la realización de la cirugía con KDB no era un factor de riesgo para encontrar una sorpresa refractiva superior a 1D. Estos resultados no son directamente comparables, por la diferencia de tamaño muestral entre ambos estudios y el carácter retrospectivo del análisis de estos autores. No se especificó el método para obtener el astigmatismo corneal antes y después de la cirugía.

En las cirugías filtrantes como la trabeculectomía, no queda claro cuál es la etiología del astigmatismo, dado que se han estudiado varias hipótesis, como las suturas,³⁴⁸ la cauterización o las presiones en el postoperatorio. El comportamiento observado hasta ahora parece indicar que existe un aumento del astigmatismo a favor de la regla, de hasta 2,5D, que puede sufrir un cambio de eje hasta situarse en contra de la regla. Los tiempos que transcurren entre estos cambios son variables, pero habitualmente son reversibles, aunque pueden prolongarse en el caso de que se empleen antimetabolitos.¹¹⁶ En este sentido, los implantes de drenaje, parece que pueden generar menos cambios respecto al astigmatismo, como se ha evaluado en un estudio reciente que analiza los implantes de Baerveldt y Molteno.¹¹⁸

Como en otros apartados de la discusión, la información sobre el astigmatismo y las técnicas MIGS, en comparación con las técnicas clásicas, es escasa. Scott y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo en el que no observaron cambios significativos entre el astigmatismo pre y postoperatorio en pacientes operados de catarata más iStent frente a la cirugía de cataratas.³⁴⁹

Más próximos a la técnica *ab interno* con KDB, existen dos publicaciones en las que se analiza la refracción. Luebke *et al.* lograron un error de predicción biométrico de $\pm 1D$ de equivalente esférico en un 86,9% de los pacientes operados de cirugía combinada de catarata con Trabectome, que cumple los criterios de EUREQUO para la cirugía de cataratas. Estos autores no publicaron los resultados de astigmatismo, si bien mencionan que las diferencias encontradas eran de 0,1D.³⁵⁰ Tanito y colaboradores analizaron el astigmatismo en cuatro técnicas distintas, incluyendo cirugías filtrantes y una variante de trabeculotomía *ab interno* con Microhook, encontrando que era esta la técnica que menor astigmatismo inducía.³⁵¹

Tal y como se ha expuesto, en base a los presentes resultados y al trabajo de otros autores,³⁴⁷ la cirugía parece ser refractivamente neutra. Sin embargo, tendrá que ser confirmado en el futuro. Un artículo reciente de Hirabayashi y colaboradores mostró

un caso en el que se produjo una reducción significativa del astigmatismo en contra de la regla, en el ojo de la cirugía combinada, que no se produjo en el ojo contralateral solo intervenido de cataratas.³⁵²

V. Progresión glaucomatosa

La progresión glaucomatosa se ha tenido en cuenta considerando los cambios en el grosor de la RNFL, determinada por tomografía de coherencia óptica y escogiendo el valor global, y por la sensibilidad media del campo visual.

Tal y como se ilustra en el apartado de Resultados, la pérdida de grosor de la RNFL es similar para cada grupo a lo largo del seguimiento. Aunque existe una diferencia de cinco μm de grosor global entre el grupo de cirugía combinada frente al de cataratas, ni en el momento basal ni a los 12 meses las diferencias fueron significativas. No existe aún un consenso claro sobre la progresión y la pérdida de RNFL tanto en pacientes sanos como en glaucomatosos, ni de la progresión del campo visual. Sin embargo, por lo publicado en la literatura respecto a la pérdida fisiológica³⁵³ y en pacientes con glaucoma,³⁵⁴ el grosor de RNFL se mantuvo estable en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos. En el caso de la campimetría, y siguiendo recomendaciones sobre la velocidad de progresión,³⁵⁵ la campimetría experimentó una discreta mejoría en la sensibilidad media a los seis meses, probablemente debida a la intervención de cataratas, para luego estabilizarse y no presentar diferencias respecto a los valores basales.

Los estudios publicados sobre KDB hasta la fecha no incluyen análisis de seguridad de la técnica. Sí existen varios estudios que analizan precisamente el campo visual y el análisis estructural como parámetros de seguridad. La mayoría de estos estudios se han realizado analizando técnicas trabeculares (iStent, Trabectome); en la mayoría, no existe una progresión glaucomatosa ni en la campimetría^{319,356–359} ni en la RNFL.^{356–358} En estos estudios, la sensibilidad media era peor que en la presente tesis, si bien no se puede comparar directamente al emplear distintos programas perimétricos, además de la no comparación con un grupo de control en estos estudios.

Aunque no emplee la misma técnica, un estudio reciente de Samuelson y colaboradores analiza la seguridad del iStent inject, en un estudio comparativo y prospectivo, frente a cirugía de cataratas. Los valores perimétricos son similares entre sus resultados y el de la presente tesis, y detectan solo un 1% frente a un 0,8% de casos con una progresión $> 2,5\text{dB}$, considerada por estos autores como efecto adverso. Si bien no se analiza la misma técnica, arroja unos resultados en una técnica MIGS que emplea la vía trabecular que validan la hipótesis de que este acceso de las técnicas MIGS es seguro al menos a medio plazo.

Tal y como se ha expuesto en la introducción, la coexistencia de cataratas y glaucoma es altamente frecuente. La catarata, junto con otras opacidades en los medios hasta que llegue la información a la retina, es causa de una disminución de la sensibilidad. Las estrategias actuales ya contemplan esta y otros posibles “artefactos”, y de ahí en parte la presencia de análisis concretos, intentando disminuir esta influencia, como es el mapa de desviación o el *Pattern Standard Deviation* (PSD), como en la perimetría Humphrey.

La cirugía de cataratas, al eliminar parte de la opacidad de medios y añadir una corrección óptica, mejoraría la calidad de la imagen que llega a la retina. Por tanto, sería esperable observar una mejoría de la sensibilidad media (MD, tanto la desviación media como el defecto medio) y de forma global de todo el campo visual.

Sin embargo, los resultados arrojados por los estudios son variables, probablemente por el carácter retrospectivo del diseño del estudio, por los diferentes tipos de glaucoma, y las intervenciones realizadas (catarata sola o combinada con trabeculectomía). De manera general, se ha observado que los valores de MD mejoran tras la facoemulsificación, de manera significativa. Esta mejoría también se encuentra, pero en menor grado, en el PSD.³⁶⁰⁻³⁶² No obstante, el parámetro de mayor fiabilidad y que menos se influiría por la cirugía de la catarata sería el VFI (Visual Field Index), aunque pueden haber diferencias en función del tipo de catarata que tuviera el paciente antes de la intervención (mayor o menor componente cortical anterior o posterior), así como el grado de afectación campimétrica en el momento preoperatorio.^{360,361} Estos cambios podrían ser transitorios, y estar influenciados por varios elementos, como edema macular postquirúrgico infra-diagnosticado o la opacidad de la cápsula posterior tras la cirugía, entre otros. En este sentido, un estudio interesante realizado por Carrillo y colaboradores evaluaba estos cambios de manera prospectiva, promediando dos campos antes y después de la intervención, y comparándolos con campos visuales realizados un año después. En este sentido, se observó que el efecto global de la cirugía sobre el campo visual es mínimo, aunque la variabilidad individual y la menor varianza a largo plazo podrían hacer que se recomendara cambiar el campo visual considerado como basal para un mejor seguimiento.³⁶³

Estudios más recientes también cuestionan el valor del MD y el PSD y los cambios experimentados antes y después de la cirugía de catarata,³⁶⁴ volviendo a encontrar el VFI como el menos influenciable por esta cirugía. Los mismos autores de esta publicación han elaborado dos índices para analizar la posible progresión, el Índice de Velocidad de Glaucoma (Glaucoma Rate Index) y la Tasa de Cambio Puntual (Pointwise Rate of Change). Con estos dos índices, junto con otros analizados, observaron que

existe un deterioro asociado a pesar del descenso tensional tras la facoemulsificación. Es conocido que el efecto hipotensor de la catarata en pacientes con glaucoma es menor que en otros pacientes. En este caso, los autores concluyen que sobre este resultado pueden influir varios elementos, como el curso natural de la enfermedad o los picos hipertensivos que tuviesen lugar en el postoperatorio “precoz”. En este sentido, observaron que aquellos que presentaban una trabeculectomía previa no mostraban alteraciones en los índices de progresión o deterioro del campo visual.³⁶⁵

En la presente tesis, se ha registrado solo la variación de la MD. Ni en los pacientes intervenidos de cataratas ni en los de cirugía combinada se han observado cambios significativos en la MD. Sin embargo, no se ha registrado el PSD ni el VFI, ni se dispone de ellos a más largo plazo. La ausencia de cambio, al menos en el grupo de cirugía de cataratas, va acorde con lo detectado en estos estudios mencionados. Con una muestra mayor y un seguimiento a largo plazo, sería interesante observar si, por el estilo de lo observado con la trabeculectomía, aquellos pacientes intervenidos de cirugía de cataratas y MIGS presentan índices de progresión más lentos que los que solo se intervienen de cirugía de cataratas.

VI. Éxito del procedimiento

La definición de tasa de éxito como reducción de la presión $\geq 20\%$ es ampliamente empleada en los estudios de cirugía de glaucoma, así como la proporción de pacientes que logran un descenso por debajo de 21, 18 o 15 mm Hg en función de la gravedad del daño glaucomatoso.³⁰¹ Aunque los resultados esperables en una cirugía filtrante clásica o en dispositivos de drenaje no son comparables con los resultados de las MIGS, en múltiples publicaciones siguen empleándose estos puntos de corte como definición de éxito o no.

Los resultados de este estudio sugieren que el efecto hipotensor de ambas intervenciones disminuye con el tiempo. Así, se puede observar que el porcentaje de pacientes que logran un descenso \geq al 20% es de 47,62% y 38,1% a los seis y 12 meses respectivamente para los ojos intervenidos de cirugía combinada, frente al 38,1% y 28,6% respectivamente en aquellos intervenidos de cataratas. Aunque en ambos puntos de corte es mayor la proporción de ojos que alcanzan esta reducción, los resultados encontrados no son estadísticamente significativos.

Greenwood *et al.*¹⁵² encontraron este descenso significativo en un 58,3% a los seis meses, similares a las encontradas por Dorairaj *et al.*³¹¹ en su serie retrospectiva a los 6 y 12 meses (60,9 y 57,7% respectivamente). Ninguno de estos estudios, sin embargo, lo comparó con otra técnica, como sí se hizo con los estudios de Elmallah y colaboradores,³⁰⁵ encontrando que se lograba este descenso en un 61,1% y 64,1% de

las intervenciones con KDB frente al 47,4% y 41,6% logrados en iStent, en un análisis retrospectivo, siendo significativa la diferencia de éxito entre ambas técnicas, a favor del KDB. Cuando se realiza de manera aislada la trabeculotomía KDB sin combinar con otro procedimiento, parece que el porcentaje de éxito aumenta hasta el 69,8% a los seis meses.³¹³ Este hecho podría ser concordante con lo ya descrito, el posible poco efecto hipotensor adicional de la cirugía de cataratas cuando se combina con cirugías trabeculares *ab interno*. Por último, la publicación que emplean el KDB en casos de glaucoma por cierre angular, es la que logra un mayor número de pacientes con una reducción superior al 20%, llegando al 100% de las intervenciones a los 12 meses, tal y como se ha comentado previamente.³²⁷

Las proporciones encontradas en el presente estudio son inferiores a los datos publicados hasta la fecha. Sin embargo, como se ha discutido previamente, los estudios no son directamente comparables, dado que, en su mayoría, son retrospectivos, pero también cuentan con una muestra mayor. Llama la atención la diferencia de éxito logrado, incluso para el mismo grupo de investigación, que existe entre los intervenidos con KDB y diagnóstico de GPAA frente a los GPAC, pero tal y como se ha valorado previamente, esto sugiere, como ya se sabía hasta la fecha, que el mecanismo hipotensor de la sola cirugía de cataratas puede ser aún mayor en los glaucomas de ángulo cerrado, incluso cuando no existe un componente facomórfico.

Los subanálisis pueden llevar en ocasiones a encontrar relaciones espurias. Sin embargo, es interesante para realizar hipótesis. En el caso de las MIGS, puede ser interesante para encontrar el perfil de pacientes en los que la técnica pueda tener un mayor éxito.

No existe hasta la fecha una literatura extensa sobre cuáles pueden ser los factores que predigan el éxito o no, o un mayor descenso tensional, en parte por el carácter retrospectivo de muchos de estos estudios. En el caso del Trabectome, un estudio reciente³⁶⁶ encontraba que una longitud axial por encima de los 23,82 mm y la realización previa de trabeculoplastia láser selectiva (SLT) influían en un éxito menor. En el caso del Kahook, solo el estudio de Le y colaboradores ya mencionado,³⁰⁶ encontraba que la presión preoperatoria era predictor de un mayor descenso tensional.

Un posible predictor de éxito podría ser el grado de amplitud de corte realizado sobre la malla trabecular. La cirugía angular se ha realizado tradicionalmente, por constar de un mecanismo fisiopatológico concreto, en los glaucomas congénitos. En este tipo de glaucoma, se ha encontrado un descenso mayor cuanto mayor sea la zona de corte.³⁶⁷ Sin embargo, en los estudios³⁶⁸ en los que se compara la eficacia hipotensora de un

mayor o menor corte, no se describe si existe un método fiable para determinar de manera efectiva los grados de trabeculotomía (siempre y cuando no se realice 360°).

La fisiopatología del glaucoma en el adulto es distinta, y por eso no queda claro aún si una mayor zona de corte genera un mayor efecto hipotensor. En este sentido, una manera objetiva sería un control gonio-fotográfico, que habitualmente no se realiza en la práctica clínica, por la dificultad de la técnica.³⁶⁹ En la presente tesis, se hizo un control gonioscópico con tomografía de coherencia óptica, cuyos resultados no han sido incluidos dada la variabilidad. En este caso, las imágenes obtenidas permitieron ver la persistencia del corte durante el tiempo, pero no la comprobación objetiva de la extensión del corte, que fue registrada acorde a la información obtenida durante la cirugía mediante la visualización gonioscópica al finalizar el corte. Para comprobar la correlación positiva (aunque baja) encontrada en este estudio, sobre el grado de descenso tensional obtenido y la amplitud de la trabeculotomía, sería interesante la comprobación del ángulo con un método fotográfico adecuado. En la actualidad, existen sistemas que muestran buena concordancia con la exploración tradicional³⁷⁰ que podrían solventar esta dificultad.

VII. Fracaso del procedimiento

La definición de éxito, tal y como se ha nombrado previamente, está bien definida en los estudios publicados de cirugías de glaucoma. Sin embargo, al menos en las cirugías MIGS, no está bien definido qué es fracaso de la intervención, más allá de tener que realizar una segunda o tercera intervención para el control de la progresión glaucomatosa.

En la presente tesis, se ha definido como fracaso el hecho de no lograr un descenso superior al 20% de la PIO³⁷¹ y, por otra parte, la reintroducción de un fármaco.³⁷² En ambos análisis de supervivencia, se observa que es mayor en el grupo de cirugía combinada, si bien en ninguno de los casos las diferencias respecto a la cirugía de cataratas son estadísticamente significativas.

No existen hasta la fecha comparaciones de supervivencia de la cirugía de KDB. Existen varias publicaciones que analizan la supervivencia en otras técnicas MIGS, aunque analizan las diferencias de PIO entre tipos de glaucoma (GPAA vs PSX),^{371,373} y de número de colirios entre los dos diseños comercializados hasta la fecha del iStent.³⁷² Sí que existen algunos estudios que consideran las curvas de supervivencia cuando se comparan dos técnicas quirúrgicas. En la primera generación de iStent, se comparó la cirugía combinada con catarata frente a cirugía de cataratas, encontrando un retraso significativo en la introducción de fármacos hipotensores en el grupo de cirugía combinada.³⁷⁴ Akil y colaboradores han comparado la supervivencia comparando

trabeculotomía *ab interno* con Trabectome y cataratas, frente a Trabectome solo, encontrando el mismo porcentaje de éxito entre ambas cirugías.³⁷⁵ Jozic y colaboradores han analizado también la supervivencia en su estudio, en este caso, comparando cirugía de cataratas frente a cirugía combinada con Trabectome o con trabeculoplastia con láser excimer, encontrando una mayor supervivencia con esta última técnica,³²⁴ si bien no queda clara la definición de éxito que han seguido los autores. En el presente estudio, se ha sido más estricto con el análisis de supervivencia, dado que la PIO media a lo largo del seguimiento fue inferior a 18 y la inclusión de una PIO <21 mm Hg, ni siquiera presente en la PIO preoperatoria, hubiera arrojado más casos de éxito en el análisis. Además, tal y como han planteado Hooshmand y colaboradores,³⁷² en este tipo de técnicas es interesante realizar un análisis en función de la reintroducción de fármacos hipotensores, ya que uno de los objetivos frecuentes en las técnicas MIGS es el “ahorro” de colirios y no tanto un gran descenso hipotensor que sí se conseguiría con las cirugías “clásicas”.

III. COMPLICACIONES Y RE-INTERVENCIONES

Los pacientes intervenidos, independientemente del grupo al que pertenecieran, eran vistos al día siguiente tras la intervención quirúrgica. La presión fue determinada con tonometría de rebote en todos los casos como medida de higiene. Al tratarse de una toma con otro dispositivo, no se incluyó para su análisis final en el estudio. No obstante, esta medida era registrada en el cuaderno de seguimiento y no se detectaron picos hipertensivos en ninguno de los pacientes. En los artículos publicados existe una variedad de resultados respecto a los picos hipertensivos, ya que algunos autores no los reportan, mientras que otros muestran cifras que varían entre el 1,4%,¹⁵² hasta el 6,3% de Dorairaj y colaboradores.³⁰⁷ Aunque retrospectivo, este artículo al ser comparativo, muestra que estos autores registraron más casos de hipertensión transitoria en la cirugía combinada con iStent (12,6%), si bien se necesitó medicación en más pacientes con KDB. En todos los casos, resolvieron sin necesidad de intervenciones posteriores.^{152,305,307,311,313}

Una de las complicaciones asociadas a las técnicas trabeculares es el hipema o microhipema (hematíes en cámara anterior)³⁷⁶ en los días siguientes a la intervención quirúrgica. En el presente estudio, ninguno de los pacientes intervenidos de cirugía de catarata presentó signo alguno de sangrado durante el postoperatorio. En el grupo de tratamiento, cuatro pacientes presentaron microhipema, que había resuelto completamente a la semana de la intervención. No se observaron hipemas, ni fue necesario realizar un lavado de cámara anterior. Sí ocurrió en todos los pacientes, un sangrado autolimitado tras la realización de la trabeculotomía, que resolvía tras el lavado de cámara anterior con el mismo terminal de irrigación aspiración. Si bien algunos de los trabajos no lo especifican, en el resto de las series publicadas

presentaron algún grado de sangrado. Tal y como se ha comentado respecto a esta técnica, es un hallazgo más que una complicación la presencia de sangrado en el momento de la trabeculotomía; aún así, existe una variación de los reflujos hemáticos reportados, desde el 100% en el caso de Greenwood¹⁵², hasta el 15,1% de Berdahl.³¹³ La presencia de sangre en cámara anterior sí que es menos frecuente. De nuestra serie, un 19,04% de los pacientes tuvieron microhipema al día siguiente, que había resuelto a la semana sin ninguna intervención adicional. Esta cifra es similar a la de Berdahl;³¹³ e inferior a la de Hirabayashi³⁰⁸ (72,1%), y solo Miller, Dorairaj e Hirabayashi encontraron casos en los que durara más de una semana, aunque en ningún caso necesitó intervención quirúrgica.^{307,308,337} Algunos de los estudios publicados hasta la fecha han encontrado también casos aislados de otras complicaciones, como iridodiálisis¹⁵² o ciclodiálisis,³⁷⁷ que no se han encontrado en los pacientes del presente estudio. En ambas publicaciones, los hallazgos fueron en pacientes intervenidos de cirugía combinada. Los autores que encontraron la ciclodiálisis asociaron esta complicación a la trabeculotomía y no a la facoemulsificación, dado que se encontraba en la zona nasal, y también por la previa publicación de un caso similar, asociado a trabeculotomía con Trabectome.

El estudio presentó dos pacientes (dos intervenciones) que tuvieron complicaciones en el postoperatorio tardío.

El primero de los casos fue un varón sin antecedentes generales de interés, con glaucoma pseudoexfoliativo bilateral, en tratamiento con una combinación fija de brimatoprost y timolol, intervenido de cirugía combinada en su ojo izquierdo. En la visita del mes, el paciente presentaba un edema macular cistoide, no asociado a patología macular subyacente, con un grosor máximo de 663 μm a nivel foveal. Se decidió iniciar tratamiento con dorzolamida tópica, bromfenaco tópico y betametasona en inyección peribulbar. A las tres semanas, al no haber mejoría, se sustituyó la dorzolamida por acetazolamida oral. El paciente acudió a la revisión sin mejoría y comentando la autosuspensión del tratamiento oral, solo habiéndolo tomado un día, dada la intolerancia, y volviendo de manera voluntaria a la dorzolamida tópica. Se decidió entonces iniciar el tratamiento con una inyección intravítrea de implante de dexametasona, que al mes mostró una reducción del grosor macular central hasta las 264 μm , y sin presencia de pico hipertensivo, habiendo mantenido la dorzolamida tópica. En este momento se suspendió todo el tratamiento tópico, y el paciente no volvió a presentar recidivas ni del edema macular, ni de su tratamiento antiglaucomatoso durante el resto del seguimiento.

Conviene especificar, que dado que el tratamiento con dorzolamida tópica, si bien tenía una función para una patología macular, al no poder saber la PIO sin el

tratamiento, se optó por incluirla como tratamiento hipotensor en el paciente; no así con la acetazolamida oral, dado que tomó una única dosis.

Existe un caso publicado en la literatura que presenta la misma complicación, asociado a la trabeculotomía con KDB. El caso clínico que presentan Arnljots y colaboradores³⁷⁸ presenta algunos puntos en común con el paciente descrito anteriormente. Ambos presentaban PSX, y ambos tenían como tratamiento hipotensor un análogo de prostaglandina, si bien hasta la fecha no habían asociado edema macular asociable a este tratamiento. En los estudios de eficacia publicados, dos autores mencionan también casos de edema macular, si bien con particularidades. En el estudio de Miller *et al.*³³⁷, se trató de una recidiva del edema macular en el contexto de uveítis, que ya había tenido episodios previos de edema macular. En la otra serie, se describieron dos casos, y solo uno necesitó tratamiento posterior con corticoides peri e intraoculares.³⁰⁸ Recientemente, Lee *et al.*³²⁸ describieron dos y un casos de edema macular tras cirugía combinada de faco+KDB y faco+iStent, respectivamente, aunque no se especificaron patologías previas de estos pacientes ni el tratamiento seguido. Aunque con los casos descritos hasta la fecha es difícil inferir conclusiones, en el caso del actual paciente, probablemente no esté asociado en sí a la intervención trabecular. Aunque fuera de estudio, el paciente fue intervenido también de cirugía de cataratas, y dos meses después desarrolló edema macular cistoide, también reversible.

La cirugía de cataratas, aún sin complicaciones, puede generar edema macular pseudofáquico (CME). Aunque varía según series, se estima que la incidencia oscila entre el 4 y el 11%, incluso hasta un 30% si se realizaran técnicas angiográficas para su diagnóstico, con las técnicas quirúrgicas actuales.^{379,380} Esta incidencia coincidiría con la encontrada en el presente estudio (2,38%). La presencia de CME en los pacientes con glaucoma es controvertida. Se ha sugerido que existen factores asociados a un engrosamiento macular (no edema) en pacientes con GPAA y glaucoma PSX.³⁸¹ En una revisión del edema macular pseudofáquico, en la que se analizaron varios factores, no se incluyó la presencia de glaucoma, pero sí el uso de análogos de prostaglandinas a nivel preoperatorio, no encontrando un mayor riesgo.³⁸² Aunque existe aún cierta controversia por estudios que demuestran lo contrario,³⁸³ la evidencia actual sugiere que el uso de análogos de prostaglandinas no parece ser un factor que influya en la presencia de CME ni en su uso preoperatorio, ni cuando se emplea tras la cirugía de cataratas.^{384,385} Y existen aún menos respecto a la presencia de CME en pacientes operados con técnicas MIGS. Aunque son estudios de diseño retrospectivo, no parece existir un mayor riesgo de CME en pacientes que son intervenidos de cirugía combinada con abordaje trabecular, tanto con Trabectome como con aspiración del tejido trabecular, respecto a la cirugía de cataratas aislada.^{350,386}

La segunda complicación fue el de una paciente mujer con antecedentes de GPAA. En el ojo izquierdo había sido intervenido, un año antes de la inclusión en el estudio, de cirugía combinada de catarata y trabeculotomía. El recuento endotelial, aunque no realizado de rutina, previo a la cirugía del ojo izquierdo, era de 1025 células/mm². Durante el seguimiento, la paciente no mostró cambios significativos en el ojo izquierdo. En el ojo derecho, incluido en el estudio, partía de un recuento basal de 936 células/mm². A los tres meses, existía una persistencia discreta del edema corneal, estromal y epitelial, que no permitieron un conteo fiable, aunque la paciente no notaba sintomatología. A los seis meses, pareció haber una mejoría tanto sintomática como del conteo endotelial, si bien algunos valores como la hexagonalidad no pudieron ser medidos, probablemente por el artefacto generado por la menor transparencia. A partir de esta fecha, la evolución clínica empeoró, indicándose finalmente una queratoplastia endotelial (DSAEK) que, tras su fracaso, fue sustituida por una re-intervención, esta vez una DMEK. El bajo punto de partida del recuento endotelial, si bien se trataba de una cirugía a priori menos invasiva desde el punto de vista teórico para el endotelio, respecto a la facotrabeculectomía realizada en el ojo adelfo, pudo ser el detonante para la descompensación, a pesar de ser una cirugía sin incidencias.

El aún corto recorrido de las cirugías MIGS hace que no se puedan extraer aún conclusiones en aspectos como la pérdida de células endoteliales, sobre todo a largo plazo. La descripción de edema corneal en los estudios publicados con KDB no especifica el tiempo, pero no se han descrito casos de descompensación corneal en ninguna de las publicaciones,^{305,307,313} y en una de las series, se ha registrado un caso de rotura en la membrana de Descemet.³¹³ Los datos publicados hasta la fecha llevan a la conclusión, aún provisional, que algunas de las técnicas trabeculares, como el iStent o el Hydrus, son técnicas seguras que no muestran una disminución significativa del ECC;^{291,292} y lo mismo parece ocurrir con técnicas ablativas como el “microhook” o el Trabectome.^{346,387} Hasta la fecha, el único estudio publicado con resultados a largo plazo que ha tenido en cuenta el conteo endotelial es el estudio COMPASS, en este caso de una técnica trabecular, el Cypass. Aunque ya retirado, los resultados de seguridad a largo plazo mostraron que, si bien existía un porcentaje mayor de pérdida endotelial, las diferencias no llegaban a ser clínicamente significativas, recomendando precaución y seguimiento estrecho en aquellos pacientes en los que el implante mostraba más de tres anillos en la gonioscopia.³⁴⁵

En ninguno de los pacientes de este estudio fue necesario realizar una intervención para el control tensional, durante el seguimiento del primer año. En los trabajos hasta la fecha, solo Hirabayashi y colaboradores reportaron reintervenciones para el control tensional, si bien los autores especificaron que los pacientes incluidos presentaban glaucomas avanzados.³⁰⁸

IV. COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS TRABECULARES

Las técnicas MIGS que abordan la vía trabecular, como se ha explicado, suponen una vía de abordaje de gran interés. Los mecanismos fisiopatológicos de esta vía ya han sido mencionados en su mayoría en el apartado de la Introducción, pero existen algunos aspectos de relevancia sobre esta vía.

Existen varias técnicas que abordan esta vía. Algunas de ellas son más novedosas y no serán abordadas en este apartado. Sin embargo, existen dos que, por su trayectoria, han sido más estudiadas, que son el Trabectome y el iStent, aunque esta última ha tenido algunas modificaciones en el diseño final (iStent Inject). En un estudio *ex vivo* realizado en ojos de cerdo, se observó que las técnicas que eliminan tejido trabecular pueden favorecer la salida del humor acuoso más allá de la zona intervenida, en comparación con los dispositivos de bypass.³⁸⁸ Esta tendencia favorable hacia la trabeculotomía *ab interno* se ha trasladado parcialmente a los resultados clínicos, ya que existen estudios tanto a favor de una mayor eficacia hipotensora con Trabectome,³⁸⁹ como a favor del iStent tanto en eficacia³⁹⁰ como seguridad.³⁹¹ La variabilidad en los resultados clínicos se debe en parte a que son muy pocos los estudios prospectivos, controlados y aleatorizados en los que se evalúen tanto las técnicas de manera individual como comparadas entre sí. De hecho, la evidencia actual no permite asegurar la eficacia en términos de reducción de presión y número de colirios para ninguna de las dos técnicas,^{392,393} si bien con los estudios más recientemente publicados, sí se podría observar un beneficio mayor^{394,395} del iStent. No obstante, las cirugías trabeculares siguen en desarrollo, y ya hay resultados de otras técnicas, aún no comercializadas como el Hydrus, que podrían añadir un mayor descenso en el número de fármacos hipotensores.³⁹⁶

La ablación del tejido trabecular, en estudios *ex vivo*, muestra resultados favorables. En un intento preclínico de evaluar qué técnica podría ser más eficaz, se ha observado una tendencia más favorable hacia el Trabectome, tanto cuando se realiza la recomendada remoción de 90° como cuando se amplía, también como antes en ojos de cerdo.³⁹⁷ Esto contrasta con los resultados del estudio preclínico de Seibold y colaboradores, en los que se encontró una eficacia similar entre ambas técnicas, y un menor daño térmico a los tejidos circundantes con el KDB,¹⁵⁰ lo que permite su análisis posterior de manera fiable.¹⁵¹ Sin embargo, no existen estudios clínicos que comparen ni ambas técnicas de ablación, ni estudios prospectivos que comparen KDB frente a iStent.

Los resultados del estudio de la presente tesis, podrían resultar una base sólida para realizar estos estudios en el futuro, ya que como se ha visto, se trata de una técnica

segura y que, aunque en el periodo estudiado no muestra superioridad frente a la cirugía de cataratas, sí muestra una reducción de presión y de número de colirios significativa y un perfil de seguridad alto que permite la realización de estos estudios comparativos en el futuro.

V. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño del estudio de la presente tesis fue elaborado para reflejar los resultados más fidedignos y que aportaran mayor evidencia científica a nuestros hallazgos. Sin embargo, existen las siguientes limitaciones:

- El diseño del estudio fue prospectivo, controlado y aleatorizado. Sin embargo, no hubo posibilidad de realizar enmascaramiento. Hubiera sido necesario un evaluador independiente que explorara a los pacientes en la consulta para lograr al menos un nivel de enmascaramiento y que no realizara otra prueba salvo la toma de la presión intraocular. Incluso la exploración en la lámpara de hendidura hubiera indicado posiblemente al examinador el tipo de intervención, debido a la presencia de una incisión accesoria en los ojos izquierdos para realizar la trabeculotomía *ab interno*, además de restos de malla trabecular adheridos que podían verse en la cámara anterior. El enmascaramiento en el caso de los cirujanos no pudo realizarse, al ser necesario saber el tipo de cirugía que se tenía que realizar.
- Hubiera sido necesaria una mayor muestra y un periodo de seguimiento más largo en el tiempo, así como un cálculo del tamaño muestral para detectar la potencia estadística, para una mejor evaluación de los cambios reales obtenidos, y la eficacia y seguridad más a largo plazo de esta técnica.
- Los pacientes no fueron sometidos a periodo de lavado. Esta posibilidad se contempló en el protocolo aprobado, si bien, dada la falta de experiencia y resultados publicados respecto a esta técnica, se optó por la opción segura de no interrumpir la medicación. No queda claro, no obstante, si es necesaria la realización de un periodo de lavado, en lo que se refiere a la evaluación de una técnica quirúrgica, dado que existe un porcentaje significativo de pacientes, no controlable, en los que, tras retirar la medicación, no se produce un incremento proporcional al número de fármacos suspendido, bien porque el fármaco no añade más efecto hipotensor, o por un cumplimiento no estricto del régimen farmacológico³⁹⁸. En la práctica clínica, se pueden suspender medicaciones que estén generando efectos secundarios sobre la superficie ocular o sistémicos, o que puedan comprometer el éxito de la cirugía de glaucoma, pero no se

suspende por completo la medicación. Además, el hallazgo de valores de presión más alto podría mostrar un descenso excesivo de la presión. Este fenómeno estadístico se conoce como *regresión a la media*, y puede ser solventado si el estudio incluye, como en este ensayo clínico, un grupo control y exista una asignación aleatoria.³⁹⁹ La limitación respecto a la PIO preoperatoria puede hallarse más bien en la ausencia de una PIO basal fidedigna. Tal y como indican las guías de la *World Glaucoma Association*, se recomienda como presión válida una PIO, tomada en varios días distintos y en diferentes momentos a lo largo del día, con separación inferior a un mes³⁰¹.

- Salvo en aquellos pacientes en los que se incluyeron ambos ojos, no se analizaron los datos de la evolución en el ojo adelfo, por lo que no se evaluaron posibles cambios que ocurrieran y que pudieran afectar al ojo en tratamiento.
- El estudio presentó un grupo de control. No obstante, para determinar aún mejor el efecto hipotensor del KDB, hubiera sido interesante la inclusión de un tercer grupo en el que sólo se realizara trabeculotomía *ab interno*. Existen estudios que sugieren, con una técnica MIGS similar, que el efecto adicional de la combinación con cirugía de cataratas podría ser solo de < 1 mm Hg.¹⁴⁸
- En este estudio se han incluido pacientes hipertensos oculares. Uno de los informes del OHTS observó, en pacientes sin tratamiento hipotensor, que el efecto de descenso de PIO era significativo respecto a la presión preoperatoria, además de mantenerse en el tiempo durante al menos 36 meses.⁴⁰⁰ En el presente estudio, no se ha realizado un sub-análisis respecto a este tipo de pacientes, y el seguimiento ha sido durante 12 meses, por lo que no es posible evaluar con los datos actuales si existe un beneficio al combinar catarata y trabeculotomía *ab interno* en estos pacientes.
- Los pacientes incluidos en el estudio presentaban glaucomas leves a moderados. Si bien la práctica clínica habitual sigue reservando las cirugías filtrantes y los dispositivos de drenaje para los glaucomas avanzados, con los resultados de la presente Tesis no se puede hacer una extrapolación a lo obtenible en estos pacientes con esta técnica quirúrgica.
- La eliminación de tejido trabecular con el KDB siguió las recomendaciones para esta técnica quirúrgica. Quedó un registro del grado de extensión de la trabeculotomía, que fue medido intraoperatoriamente con una lente de gonioscopia. Sin embargo, el componente subjetivo de la medición y la no confirmación posterior con un sistema de imagen puede ser un sesgo a la hora

de evaluar de manera real si existe una correlación entre la amplitud y el descenso tensional.

REPERCUSIÓN Y APORTACIONES ORIGINALES DEL ESTUDIO

REPERCUSIÓN Y APORTACIONES ORIGINALES DEL ESTUDIO

- La presente tesis muestra el primer estudio que compara de manera prospectiva la cirugía de trabeculotomía *ab interno* realizada con KDB, con un protocolo definido, dentro de un ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado.
- La presencia de un grupo de control permite obtener una aproximación fidedigna del efecto hipotensor real de esta cirugía, así como de la reducción del número de fármacos hipotensores.
- Se trata del primer estudio en el que se evalúa, también de manera prospectiva, ciertos parámetros de seguridad tras la realización de la cirugía, como el recuento endotelial, la queratometría, la agudeza visual y la probabilidad de progresión del glaucoma.
- Los resultados pueden ser extrapolables a la práctica quirúrgica habitual en la población española.
- Los resultados muestran que los pacientes hipertensos oculares y glaucomas leves a moderados, no obtienen un beneficio claro de la combinación de cirugía de cataratas y trabeculotomía *ab interno* con KDB.
- Los datos obtenidos abren la puerta, dado el perfil de seguridad, a la evaluación de la eficacia de esta técnica evaluando su efecto hipotensor y reductor de colirios cuando se realice de manera aislada.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

I. CONCLUSIONES

La cirugía combinada de cataratas y trabeculotomía *ab interno* realizada con el dispositivo Kahook Dual Blade, en comparación con la cirugía de cataratas de manera aislada:

- Logra una reducción significativa de la presión intraocular y del número de fármacos hipotensores, durante al menos el primer año tras la intervención, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto leve a moderado y en hipertensos oculares.
- Este descenso, con los datos disponibles, no es superior a cuando se realiza de manera aislada la cirugía de cataratas.
- La combinación de ambas cirugías permite una buena agudeza visual al final del seguimiento, si bien la recuperación en los primeros meses es más lenta respecto a la cirugía de cataratas.
- Muestra un perfil de seguridad elevado, encontrando complicaciones y eventos que se pueden hallar en otras técnicas MIGS que emplean la vía trabecular.
- A pesar del perfil de seguridad, debe considerarse con cuidado el recuento endotelial preoperatorio, si este es bajo, como contraindicación relativa para realizar la cirugía combinada.
- La realización de la técnica combinada requiere el mismo número de intervenciones postoperatorias adicionales para lograr el control de la presión, respecto a la cirugía de cataratas.
- Las probabilidades de éxito absoluto y relativo y fracaso son similares a la cirugía de cataratas.
- Al igual que en otras cirugías en glaucoma, el mejor predictor de éxito quirúrgico es una mayor presión intraocular en el momento previo a la intervención.
- No existe una correlación significativa entre la amplitud de la trabeculotomía y el efecto hipotensor logrado.

II. CONCLUSIONS

The combination of cataract surgery plus *ab interno* trabeculectomy with the Kahook Dual Blade, in comparison with the cataract surgery alone:

- Allows a significant reduction in terms of IOP and number of glaucoma medications, at least during the first 12 months, in patients with mild-to-moderate open angle glaucomas and in patients with ocular hypertension.
- The achieved reduction, however, is not superior when compared to phacoemulsification alone.
- A good visual acuity is achieved at the last follow-up visit in the first postoperative year, although it should be warned that a slower recovery in the first months may be expected.
- Shows a moderate safety profile, and the intra and postoperative findings are the same as those expected after any other trabecular MIGS.
- Despite being an uneventful technique, a low endothelial cell count may be considered as a relative contraindication to perform both surgeries.
- The combination of cataract and *ab interno* trabeculectomy required the same postoperative interventions as the cataract surgery to achieve target IOP.
- The probabilities of achieving absolute or relative success are the same in comparison to the cataract surgery alone.
- As in other glaucoma surgeries, a higher IOP is the best predictor of a higher success rate.
- A significant correlation between the degrees of trabeculectomy and the IOP-lowering effect was not found.

ANEXOS

ANEXO I

Carta de aceptación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos



Dictamen Protocolo Favorable Investigación Clínica con Producto Sanitario

C.P. OFTALMO-KDB - C.I. 16/560_P

18 de enero de 2017

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión con acta 12.1/16 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: *"Estudio comparativo de Facoemulsificación de catarata más Trabeculotomía Ab Interno (KahookK Dual Blade) vs Facoemulsificación de catarata para el control de la presión intraocular"*

Código Promotor: OFTALMO-KDB **Código Interno:** 16/560_P

Investigador: Dr. Julián García Feijoo

2º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Madrid, a 18 de enero de 2017

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO II

Notificación de Acontecimientos Adversos (según modelo Anexo 8 del R.D. 561/1993)

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	PROTOCOLO Nº	Nº notificación (Laboratorio)
	PACIENTE Nº	Nº notificación

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. INICIALES DEL PACIENTE	1a: PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO	2a Edad	3 SEXO	3a PESO	4-6 INICIO	8-13 CONSECUENCIAS
							<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE SIGNIFICATIVA O <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN
7. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)							

II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. NOMBRE	20. ¿REMITIÓ EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15. DOSIS DIARIA	16. VÍA DE ADMINISTRACIÓN
17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	21. ¿REAPARECIÓ EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
18. FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/Hasta)	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

III. HISTORIA CLÍNICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnóstico, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc.)

IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR	24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR
24d. CÓDIGO DEL LABORATORIO (Nº DGFPs)	24c. TÉCNICA DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: FENO.: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA DGFPs
25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	25b. <input type="checkbox"/> SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Estudio comparativo de Facoemulsificación de catarata más Trabeculotomía Ab Interno (Kahook Dual Blade) vs Facoemulsificación de catarata para el control de la presión intraocular.

Promotor del estudio: Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Investigadores principales del estudio: Profesor Dr. Julián García Feijoo, Dr. José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Fichero de Investigación: Dr. Federico Sáenz-Francés San Baldomero

Se le invita a participar en un estudio de investigación médica. Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria, lo que significa que usted puede optar por participar o no. Para decidir si desea o no ser parte de esta investigación, los riesgos y los posibles beneficios del estudio se describen en este formulario para que pueda tomar una decisión informada. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Este formulario de consentimiento describe el propósito, los procedimientos, los posibles beneficios y riesgos del estudio. En esta forma se explica cómo se utiliza su información médica y quién puede verla. Es posible que tenga una copia de este formulario para revisar en su tiempo libre o para pedir consejo a sus familiares.

El personal del hospital responderá a cualquier pregunta que pueda tener acerca de este formulario o sobre el estudio. Por favor, lea este documento cuidadosamente y no dude en preguntar cualquier cosa sobre este consentimiento. Este formulario puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pregunte al personal médico del estudio que le explique las palabras o información que usted no entienda. Después de leer el consentimiento informado, si desea participar, se le pedirá que firme este formulario. Se le dará una copia firmada del consentimiento informado para que lo lleve con usted.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo del estudio?

Usted ha sido diagnosticado de cataratas. Las cataratas es una patología muy frecuente en la población, que consiste en una opacificación progresiva del cristalino. En la mayoría de los casos se debe al proceso natural de envejecimiento del organismo. Esta opacificación progresiva va quitando agudeza visual, y en muchos casos es referida por percibir una sensación de “niebla blanca”, o alteración de la percepción de los colores. Se trata de una patología que tiene tratamiento desde hace muchos años, y consiste en la extracción en quirófano de la catarata. Para que el paciente operado pueda seguir viendo, la catarata es sustituida por una lente intraocular.

Además, usted había sido previamente diagnosticado de glaucoma. La coexistencia de estas dos patologías es altamente frecuente. En pacientes con glaucomas clasificados por su oftalmólogo como leve o moderado, la cirugía de cataratas tiene un efecto de descenso de la presión intraocular que puede hacer que disminuya el número de colirios que usted necesite para el control de la tensión. En ocasiones, además, se combina con una cirugía de glaucoma mínimamente invasiva, que ayuda

a un mayor descenso de la presión intraocular tras la intervención de cataratas. La cirugía de glaucoma que su cirujano ha decidido que usted necesita, implica el corte del tejido de drenaje interno del ojo con un cuchillete especial. Esta es la introducción de un nuevo cuchillete para los cirujanos que consta de dos micronavajas para su uso en la cirugía.

El objetivo de este estudio es medir la presión intraocular tras realizar la cirugía de cataratas en combinación con el corte en el tejido de drenaje, y comparar la presión intraocular con pacientes en los que sólo se realice la cirugía de cataratas. Usted podrá pertenecer a cualquiera de los dos grupos, de manera aleatoria, por lo que igualmente se beneficiará de un descenso de la presión intraocular.

Previo a esto, se iniciará un periodo de “lavado de medicación”, esto es, la suspensión de su medicación antiglaucomatosa un mes antes de la realización de la cirugía. Dado el carácter limitado de la suspensión de la medicación, no es de esperar ningún efecto secundario ni un empeoramiento ni de la catarata ni del glaucoma.

La indicación de la cirugía de cataratas será según práctica clínica habitual, para otros pacientes con disminución de la visión debido a la catarata. Además, el seguimiento tras la cirugía será el habitual para todo paciente que haya sido operado de cataratas y que padezca glaucoma.

¿Tengo otra alternativa si no deseo realizar la cirugía de glaucoma?

La intervención de cirugía de cataratas se indica en su caso, como en el resto de pacientes, por disminución de la visión secundaria a la opacificación del cristalino. La indicación de la cirugía por tanto será independientemente de la realización de la cirugía combinada, y si usted no desea la participación en el estudio, igualmente podrá ser operado únicamente de cataratas.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá firmar un formulario de consentimiento. Aun así, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide abandonar el estudio, le rogaríamos que estableciera contacto con nosotros. Si decide no participar o retirarse en una fase posterior, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento que usted reciba.

¿Cómo se efectuará el estudio?

Este estudio consiste en la determinación de la presión intraocular antes y después de la intervención quirúrgica. Se trata de pruebas no invasivas, con la instilación de colirios y los mismos instrumentos de medición de la presión intraocular que se realizan habitualmente en su consulta de Glaucoma. El tiempo de realización de las pruebas y de su revisión oftalmológica habitual es cercano a veinte minutos.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

Los efectos secundarios de esta cirugía consisten en un pequeño sangrado en el lugar de la realización del corte, que cede antes de la finalización de la cirugía, y que no generará efectos negativos sobre el resto de estructuras oculares.

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

Durante el estudio se recogerán datos sobre su estado de salud, la fecha de nacimiento y los resultados de las exploraciones. Esta información se procesará y guardará en un ordenador. Sin embargo, sus datos personales se tratarán de forma

rigurosamente confidencial. El resultado del estudio se podrá publicar en una revista médica, pero sin desvelar su identidad. En todo caso se cumplirá con la ley orgánica sobre protección de datos de carácter personal (Ley 15/99).

Sus datos serán incluidos en un Fichero de Investigación Clínica del Centro, cuyo responsable es el centro y su finalidad es realizar estudios de investigación. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición de datos (ARCO) poniéndose en contacto con el centro/investigador principal de este estudio

Por último, es posible que los representantes designados por las autoridades sanitarias o el comité de ética que apruebe el estudio inspeccionen su historial para confirmar que el estudio se ha ejecutado de modo correcto. Toda esta información se tratará de manera rigurosamente confidencial.

AUTORIZACIÓN

He leído el consentimiento informado y autorización para usar y divulgar información médica y estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio. Doy mi permiso al médico del estudio para usar y divulgar mi información de salud protegida como se describe en este formulario de consentimiento.

Voy a recibir una copia firmada de este documento, que consta de 3 páginas.

Todas mis preguntas han sido contestadas.

No he renunciado a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento.

Nombre impreso del Participante

Firma del participante

Fecha

Nombre del coordinador o la persona
que obtiene Consentimiento informado

Firma del coordinador o la persona que obtiene el
Consentimiento informado

Fecha

ANEXO IV

Listado de comprobación para la realización de los informes de un ensayo clínico, considerando las guías CONSORT.

CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *			
Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Página
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	5
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase CONSORT for abstracts)	39
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	71
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	136
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	144
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	145
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	144
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	157
	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	161
Resultados	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	144
Tamaño muestral	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
Aleatorización			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	145
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	144
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	159
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	144
	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado, y de qué modo)	-
Enmascaramiento	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	-

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	162
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	-
Resultados			
Flujo de pacientes (se recomienda diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	168
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	170
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	168
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	-
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	169
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	170
	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	171
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	176
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	179
Daños (perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo	194
Discusión			
Limitaciones	20	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	225
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	224
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	204
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	144
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	144
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	-

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cioffi GA. *Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 10: Glaucoma*. 2014th-2015th ed. (Cioffi GA, ed.). San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014.
2. Fortune B, Cull G, Reynaud J, Wang L, Burgoyne CF. Relating Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Retardance to Progressive Loss of RNFL Thickness and Optic Nerve Axons in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3936-3944.
3. Buckingham BP, Inman DM, Lambert W, et al. Progressive ganglion cell degeneration precedes neuronal loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*. 2008;28(11):2735-2744.
4. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):575-585.
5. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3309-3321.
6. Kapetanakis V V, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
7. Gupta P, Zhao D, Guallar E, Ko F, Boland M V., Friedman DS. Prevalence of Glaucoma in the United States: The 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2905–2913.
8. Garudadri C, Senthil S, Khanna RC, Sannapaneni K, Rao HBL. Prevalence and risk factors for primary glaucomas in adult urban and rural populations in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1352-1359.
9. Wu Z, Saunders LJ, Daga FB, Diniz-Filho A, Medeiros FA. Frequency of Testing to Detect Visual Field Progression Derived Using a Longitudinal Cohort of Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2017;124(6):786-792.
10. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267.
11. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090.
12. Gómez Ulla de Irazábal F, Ondategui Parra S. *Informe Sobre La Ceguera En España*.; 2012.
13. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13(5):371-376.

14. Schacknow PN, Samples JR. *The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. (Schacknow PN, Samples JR, eds.). Springer; 2010.
15. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.
16. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):295-313.
17. Wong TY, Loon SC, Saw SM. The epidemiology of age related eye diseases in Asia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):506-511.
18. Cho H-K, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434-447.
19. Chan EW, Li X, Tham Y-C, et al. Glaucoma in Asia: regional prevalence variations and future projections. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):78-85.
20. Klein R, Klein BEK. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: Current estimates. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):15-18.
21. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr Eye Res*. 2015;40(2):191-200.
22. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2003;121(1):48-56.
23. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(2):133-155.
24. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):113-119.
25. Dong ZM, Wollstein G, Wang B, Schuman JS. Adaptive optics optical coherence tomography in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:76-88.
26. Takusagawa HL, Hoguet A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Chen TC. Swept-Source OCT for Evaluating the Lamina Cribrosa: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(9):1315-1323.
27. Liu B, McNally S, Kilpatrick JI, Jarvis SP, O'Brien CJ. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(1):56-74.
28. Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *Am J Ophthalmol*. 1960;50:557-567.
29. Wolfs R, Klaver C, Ramrattan R, VanDuijn C, Hofman A, DeJong P. Genetic risk of primary open-angle glaucoma: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1640-1645.
30. Park S, Jamshidi Y, Vaideanu D, Bitner-Glindzicz M, Fraser S, Sowden JC. Genetic Risk for Primary Open-Angle Glaucoma Determined by *LMX1B* Haplotypes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009;50(4):1522.

31. Vieira V, David G, Roche O, et al. Identification of four new PITX2 gene mutations in patients with Axenfeld-Rieger syndrome. *Mol Vis*. 2006;12(December):1448-1460.
32. Campos-Mollo E, López-Garrido M-P, Blanco-Marchite C, et al. CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Mol Vis*. 2009;15(November 2008):417-431.
33. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J Genet*. 2009;88(4):451-467.
34. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet*. 2005;14(6):725-733.
35. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93(4):331-339.
36. Wiggs JL. Glaucoma Genes and Mechanisms. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:315-342.
37. Liu JHK, Boulogny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4439-4442.
38. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(2):186-188.
39. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002;120(6):714-720; discussion 829-30.
40. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106(10):2010-2015.
41. Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):830-835.
42. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.e2.
43. Hsu CH, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: Sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):90-95.
44. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):805-813.
45. Sng CCA, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):120-126.
46. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-1788.

47. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang T-M, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1533-1540.
48. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):96-102.
49. Carbonaro F, Hysi PG, Fahy SJ, Nag A, Hammond CJ. Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness, and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):441-446.
50. Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e102972.
51. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):615-27.e9.
52. Chung HJ, Hwang H Bin, Lee NY. The Association between Primary Open-Angle Glaucoma and Blood Pressure: Two Aspects of Hypertension and Hypotension. *Biomed Res Int*. 2015;2015:827516.
53. Bae HW, Lee N, Lee HS, Hong S, Seong GJ, Kim CY. Systemic hypertension as a risk factor for open-angle glaucoma: a meta-analysis of population-based studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e108226.
54. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):315-325.e1.
55. Nguyen BN, Lek JJ, Vingrys AJ, McKendrick AM. Clinical impact of migraine for the management of glaucoma patients. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:107-124.
56. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(8):862-870.
57. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1714-1719.
58. Gramer G, Weber BHF, Gramer E. Migraine and Vasospasm in Glaucoma: Age-Related Evaluation of 2027 Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(13):7999-8007.
59. Fraser CL. Obstructive sleep apnea and optic neuropathy: is there a link? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):465.
60. Stein JD, Kim DS, Mundy KM, et al. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):989-998.e3.
61. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1009-1012.
62. Lin C-C, Hu C, Ho J, Chiu H, Lin H. Obstructive sleep apnea and increased risk of

- glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1559-1564.
63. Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115625.
 64. Zhao X-J, Yang C-C, Zhang J-C, Zheng H, Liu P-P, Li Q. Obstructive Sleep Apnea and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: A Meta-analysis. *J Glaucoma*. 2016;25(4):e413-8.
 65. Levine LM. *Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2017th-2018th ed. (Levine LM, ed.). San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2017.
 66. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975;55(3):383-417.
 67. Macknight AD, McLaughlin CW, Peart D, Purves RD, Carré DA, Civan MM. Formation of the aqueous humor. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(1-2):100-106.
 68. Raviola G. Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: an electron microscope study on *Macaca mulatta* using horseradish peroxidase as a tracer. *Invest Ophthalmol*. 1974;13(11):828-858.
 69. Kiel JW, Hollingsworth M, Rao R, Chen M, Reitsamer HA. Ciliary blood flow and aqueous humor production. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(1):1-17.
 70. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015;5(1):439-473.
 71. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:301-314.
 72. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res*. 2009;88(4):648-655.
 73. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):691-697.
 74. Yun H, Zhou Y, Wills A, Du Y. Stem Cells in the Trabecular Meshwork for Regulating Intraocular Pressure. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(5):253-260.
 75. Grant W. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1963;69:783-801.
 76. Johnson M. "What controls aqueous humour outflow resistance?". *Exp Eye Res*. 2006;82(4):545-557.
 77. Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(8):1517-1525.

78. Dautriche CN, Tian Y, Xie Y, Sharfstein ST. A Closer Look at Schlemm's Canal Cell Physiology: Implications for Biomimetics. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):963-985.
79. Tamm E, Flügel C, Stefani FH, Rohen JW. Contractile cells in the human scleral spur. *Exp Eye Res*. 1992;54(4):531-543.
80. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow--a review. *Exp Eye Res*. 2009;88(4):760-768.
81. Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res*. 1989;49(3):389-402.
82. Toris CB, Pederson JE. Effect of intraocular pressure on uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(12):1745-1749.
83. García-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, et al. Supraciliary micro-stent implantation for open-angle glaucoma failing topical therapy: 1-year results of a multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1075-1081.e1.
84. Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm--an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol*. 1972;50(3):295-320.
85. Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, Keller KE. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2015;133(0):112-125.
86. Roy Chowdhury U, Hann CR, Stamer WD, Fautsch MP. Aqueous humor outflow: dynamics and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):2993-3003.
87. Wang K, Read AT, Sulchek T, Ethier CR. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;158:3-12.
88. Last JA, Pan T, Ding Y, et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2147-2152.
89. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6197-6209.
90. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:108-133.
91. Xin C, Johnstone M, Wang N, Wang RK. OCT study of mechanical properties associated with trabecular meshwork and collector channel motion in human eyes. *PLoS One*. 2016;11(9):1-20.
92. Cha EDK, Xu J, Gong L, Gong H. Variations in active outflow along the trabecular outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2016;146(4):354-360.
93. Saraswathy S, Tan JCH, Yu F, et al. Aqueous Angiography: Real-Time and Physiologic Aqueous Humor Outflow Imaging. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147176.
94. Prum Jr. BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma

- Preferred Practice Pattern^{®} Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-P111.
95. European Glaucoma Society. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. Glaucoma SE de, ed. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):130-195.
 96. Ventura-Abreu N, Asorey-García A, Santos-Bueso E, García-Sánchez J. [History of glaucoma surgery (I): From Graefe to the first steps of filtering surgeries]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(2):e13-5.
 97. Ventura-Abreu N, Asorey-García A, Martín-Juan A, Santos-Bueso E, García-Sánchez J. [History of glaucoma surgery (II): From goniotomy to the first non-penetrating surgery]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(2):e16-7.
 98. Cuiña Sardiña R. Análisis de las vías de drenaje de la macrotrabeculectomía mediante biomicroscopía ultrasónica. 2017.
 99. Lázaro García C, Castillo Gómez A, García Feijoó J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. [Follow-up of macrotrabeculectomy in glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002;77(4):195-200.
 100. Lazaro C, Benitez-del-Castillo JM, Castillo A, Garcia-Feijoo J, Macias JM, Garcia-Sanchez J. Lens fluorophotometry after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2002;109(1):76-79.
 101. Bevin TH, Molteno AC, Herbison P. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: long-term results of 841 trabeculectomies. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(8):731-737.
 102. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(4):CD002897.
 103. Mathew RG, Murdoch IE. The silent enemy: A review of cataract in relation to glaucoma and trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1350-1354.
 104. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):804-814.e1.
 105. He M, Wang W, Zhang X, Huang W. Ologen implant versus mitomycin C for trabeculectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):1-9.
 106. Sawchyn AK, Slabaugh MA. Innovations and adaptations in trabeculectomy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):158-163.
 107. Cheng J-W, Cai J-P, Li Y, Wei R-L. Intraoperative mitomycin C for nonpenetrating glaucoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2011;20(5):322-326.
 108. Mendrinos E, Mermoud A, Shaarawy T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2012;53(6):592-630.

109. Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD007059.
110. Rulli E, Biagioli E, Riva I, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(12):1573-1582.
111. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):789-803.e2.
112. Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 1 Year of Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(5):650-663.
113. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy (PTVT) Study after 3 Years of Follow-up. *Ophthalmology*. October 2019:1-13.
114. Budenz DL, Barton K, Gedde SJ, et al. Five-year treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt comparison study. *Ophthalmology*. 2015;122(2):308-316.
115. Budenz DL, Feuer WJ, Barton K, et al. Postoperative Complications in the Ahmed Baerveldt Comparison Study During Five Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:75-82.e3.
116. Chan HHL, Kong YXG. Glaucoma surgery and induced astigmatism: a systematic review. *Eye Vis (London, England)*. 2017;4(1):27.
117. Willekens K, Pinto LA, Delbeke H, Vandewalle E, Stalmans I. Trabeculectomy With Moorfields Conjunctival Closure Technique Offers Safety Without Astigmatism Induction. *J Glaucoma*. 2016;25(5):e531-5.
118. Koivusalo R, Välimäki J. Effect of glaucoma drainage implant surgery on corneal topography: a prospective study. *Acta Ophthalmol*. September 2019:1-5.
119. Francis BA, Hong B, Winarko J, Kawji S, Dustin L, Chopra V. Vision loss and recovery after trabeculectomy: risk and associated risk factors. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2011;129(8):1011-1017.
120. Beltran-Agullo L, Trope GE, Jin Y, Wagschal LD, Jinapriya D, Buys YM. Comparison of Visual Recovery Following Ex-PRESS Versus Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2015;24(3):181-186.
121. Netland PA, Sarkisian SR, Moster MR, et al. Randomized, prospective, comparative trial of ex-press glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT Study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):433-440.e3.
122. Saheb H, Ahmed IIK. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96-104.
123. Yu D-Y, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(5):303-328.
124. Dominguez A. [Trabeculotomy ab interno]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*.

1973;86:100-105.

125. García-Feijóo J, Larrosa JM, Martínez-de-la-Casa JM, Polo V, Julvez LP. Redefining minimally invasive glaucoma surgery. Minimally penetrating glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2018;93(4):157-159.
126. Lavín-Dapena C, Alcocer-Yuste P. *Cirugía Microincisional Del Glaucoma*. 1ª. (Oftalmología SE de, ed.). Industria Gráfica MAE; 2016.
127. Hays CL, Gulati V, Fan S, Samuelson TW, Ahmed IK, Toris CB. Improvement in outflow facility by two novel microinvasive glaucoma surgery implants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1893-1900.
128. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijóo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):645-649.
129. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, et al. iStent with Phacoemulsification versus Phacoemulsification Alone for Patients with Glaucoma and Cataract: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131770.
130. Malvankar-Mehta MS, Chen YN, Iordanous Y, Wang WW, Costella J, Hutnik CML. iStent as a Solo Procedure for Glaucoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128146.
131. Tan SZ, Au L. Manchester iStent study: 3-year results and cost analysis. *Eye (Lond)*. 2016;30(10):1365-1370.
132. Bahler CK, Hann CR, Fjield T, Haffner D, Heitzmann H, Fautsch MP. Second-generation trabecular meshwork bypass stent (iStent inject) increases outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1206-1213.
133. Voskanyan L, García-Feijóo J, Belda JL, et al. Prospective, unmasked evaluation of the iStent® inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Adv Ther*. 2014;31(2):189-201.
134. Klamann MKJ, Gonnermann J, Pahlitzsch M, et al. iStent inject in phakic open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(6):941-947.
135. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Morales-Fernandez L, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Glaukos iStent inject® Trabecular Micro-Bypass Implantation Associated with Cataract Surgery in Patients with Coexisting Cataract and Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Long-Term Study. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1056573.
136. Grierson I, Saheb H, Kahook MY, et al. A Novel Schlemm's Canal Scaffold: Histologic Observations. *J Glaucoma*. 2015;24(6):460-468.
137. Yuan F, Schieber AT, Camras LJ, Harasymowycz PJ, Herndon LW, Allingham RR. Mathematical Modeling of Outflow Facility Increase With Trabecular Meshwork Bypass and Schlemm Canal Dilation. *J Glaucoma*. 2016;25(4):355-364.
138. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular

- Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1283-1293.
139. Samuelson TW, Chang DF, Marquis R, et al. A Schlemm Canal Microstent for Intraocular Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: The HORIZON Study. *Ophthalmology*. June 2018:1-9.
 140. Fea AM, Ahmed IK, Lavia C, et al. Hydrus microstent compared to selective laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma: one year results. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2017;45(2):120-127.
 141. Babighian S, Caretti L, Tavalato M, Cian R, Galan A. Excimer laser trabeculotomy vs 180 degrees selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. A 2-year randomized, controlled trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(4):632-638.
 142. Wilmsmeyer S, Philippin H, Funk J. Excimer laser trabeculotomy: a new, minimally invasive procedure for patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(6):670-676.
 143. Töteberg-Harms M, Hanson JV, Funk J. Cataract surgery combined with excimer laser trabeculotomy to lower intraocular pressure: effectiveness dependent on preoperative IOP. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):24.
 144. Töteberg-Harms M, Wachtl J, Schweier C, Funk J, Kniestedt C. Long-term efficacy of combined phacoemulsification plus trabeculectomy versus phacoemulsification plus excimer laser trabeculotomy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(4):457-463.
 145. Kaplowitz K, Bussell II, Honkanen R, Schuman JS, Loewen NA. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):594-600.
 146. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183142.
 147. Parikh HA, Bussell II, Schuman JS, Brown EN, Loewen NA. Coarsened Exact Matching of Phaco-Trabectome to Trabectome in Phakic Patients: Lack of Additional Pressure Reduction from Phacoemulsification. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149384.
 148. Neiweem AE, Bussell II, Schuman JS, Brown EN, Loewen NA. Glaucoma Surgery Calculator: Limited Additive Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Ab Interno Trabeculectomy. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153585.
 149. Bussell II, Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA, Trabectome Study Group. Outcomes of ab interno trabeculectomy with the trabectome after failed trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):258-262.
 150. Seibold LK, Soohoo JR, Ammar DA, Kahook MY. Preclinical investigation of ab interno trabeculectomy using a novel dual-blade device. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):524-529.
 151. Swaminathan SS, Monsalve P, Zhou XY, et al. Histologic Analysis of Trabecular Meshwork Obtained From Kahook Dual Blade Goniotomy. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:198-205.

152. Greenwood MD, Seibold LK, Radcliffe NM, et al. Goniotomy with a single-use dual blade: Short-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1197-1201.
153. Saheb H, Ianchulev T, Ahmed IIK. Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):19-23.
154. Vold S, Ahmed IIK, Craven ER, et al. Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2103-2112.
155. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery. *J Curr glaucoma Pract*. 2016;10(1):13-20.
156. Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, et al. Prospective Evaluation of Two iStent® Trabecular Stents, One iStent Supra® Suprachoroidal Stent, and Postoperative Prostaglandin in Refractory Glaucoma: 4-year Outcomes. *Adv Ther*. 2018;35(3):395-407.
157. Denis P, Hirneiß C, Reddy KP, et al. A First-in-Human Study of the Efficacy and Safety of MINject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-I). *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(5):290-297.
158. Lewis RA. Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(8):1301-1306.
159. Pérez-Torregrosa VT, Olate-Pérez Á, Cerdà-Ibáñez M, et al. Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(9):415-421.
160. Tan SZ, Walkden A, Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: efficacy, safety, and postoperative management. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):324-332.
161. Ibáñez-Muñoz A, Soto-Biforcós VS, Chacón-González M, et al. One-year follow-up of the XEN® implant with mitomycin-C in pseudoexfoliative glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. August 2018:1120672118795063.
162. Sng CCA, Wang J, Hau S, Htoon HM, Barton K. XEN-45 collagen implant for the treatment of uveitic glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018;46(4):339-345.
163. Prokosch-Willing V, Vossmerbaeumer U, Hoffmann E, Pfeiffer N. Suprachoroidal Bleeding After XEN Gel Implantation. *J Glaucoma*. 2017;26(12):e261-e263.
164. Karri B, Gupta C, Mathews D. Endophthalmitis Following XEN Stent Exposure. *J Glaucoma*. June 2018.
165. Olgun A, Imamoğlu S, Karapapak M, Düzgün E, Kaçar H. Endophthalmitis After XEN Gel Stent Implantation: 2 Cases. *J Glaucoma*. August 2018.
166. Colás-Tomás T, Pérez-Trigo S. Delayed-onset Endophthalmitis Following Implantation of a XEN45® Glaucoma Device: A Case Report. *J Glaucoma*. August 2018.
167. Pinchuk L, Riss I, Batlle JF, et al. The development of a micro-shunt made from

- poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) to treat glaucoma. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017;105(1):211-221.
168. Condon GP, Moster MR. Minimizing the invasiveness of traditional trabeculectomy surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(8):1307-1312.
 169. Batlle JF, Fantes F, Riss I, et al. Three-Year Follow-up of a Novel Aqueous Humor MicroShunt. *J Glaucoma*. 2016;25(2):e58-65.
 170. Buys YM. Trabeculectomy with ExPRESS: weighing the benefits and cost. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):111-118.
 171. Freidl KB, Moster MR. ExPRESS shunt surgery: preferred glaucoma surgery in residency training? *Surv Ophthalmol*. 2012;57(4):372-375.
 172. Gonzalez-Rodriguez JM, Trope GE, Drori-Wagschal L, Jinapriya D, Buys YM. Comparison of trabeculectomy versus Ex-PRESS: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(9):1269-1273.
 173. Lee JWY, Chan JCH, Qing L, Lai JSM. Early Postoperative Results and Complications of using the EX-PRESS Shunt in uncontrolled Uveitic Glaucoma: A Case Series of Preliminary Results. *J Curr glaucoma Pract*. 2014;8(1):20-24.
 174. Shinohara Y, Akiyama H, Magori M, Kishi S. Short-term outcomes after EX-PRESS implantation versus trabeculectomy alone in patients with neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:2207-2213.
 175. Waisbourd M, Fischer N, Shalev H, et al. Trabeculectomy with Ex-PRESS implant versus Ahmed glaucoma valve implantation-a comparative study. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(10):1415-1420.
 176. Jacob S, Figus M, Ashok Kumar D, Agarwal A, Agarwal A, Areeckal Incy S. Stab Incision Glaucoma Surgery: A Modified Guarded Filtration Procedure for Primary Open Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2016;2016:2837562.
 177. Grieshaber MC. Visco canalostomy and Canaloplasty: ab Externo Schlemm's Canal Surgery. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:113-126.
 178. Grieshaber MC, Schoetzau A, Flammer J, Orgül S. Postoperative microhyphema as a positive prognostic indicator in canaloplasty. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(2):151-156.
 179. Lin Z-J, Xu S, Huang S-Y, Zhang X-B, Zhong Y-S. Comparison of canaloplasty and trabeculectomy for open angle glaucoma: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(12):1814-1819.
 180. Grieshaber MC, Schoetzau A, Grieshaber HR, Stegmann R. Canaloplasty with Stegmann Canal Expander for primary open-angle glaucoma: two-year clinical results. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):503-508.
 181. Seuthe A-M, Januschowski K, Mariacher S, et al. The effect of canaloplasty with suprachoroidal drainage combined with cataract surgery - 1-year results. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):e74-e78.
 182. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Feuer WJ, Montes de Oca I, Fellman RL. Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, ab interno trabeculotomy:

- technique report and preliminary results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):855-861.
183. Queen J, Shah M, Ayres MB. Ultrasound Biomicroscopy of Anterior Chamber Angle Structures After Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(2):e164931.
 184. Rahmatnejad K, Pruzan NL, Amanullah S, et al. Surgical Outcomes of Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT) in Patients With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(12):1137-1143.
 185. Sato T, Kawaji T, Hirata A, Mizoguchi T. 360-degree suture trabeculotomy ab interno to treat open-angle glaucoma: 2-year outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:915-923.
 186. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Shi W, Feuer WJ, Fellman RL. Outcomes of Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT) in Eyes With Prior Incisional Glaucoma Surgery. *J Glaucoma*. 2017;26(1):41-45.
 187. Dickerson JE, Brown RH. Circumferential canal surgery: a brief history. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;0.
 188. Sen SC, Ghosh A. Gold as an intraocular foreign body. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(6):398-399.
 189. Mastropasqua L, Agnifili L, Ciancaglini M, et al. In vivo analysis of conjunctiva in gold micro shunt implantation for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(12):1592-1596.
 190. Skaat A, Sagiv O, Kinori M, Ben Simon GJ, Goldenfeld M, Melamed S. Gold Micro-Shunt Implants Versus Ahmed Glaucoma Valve: Long-term Outcomes of a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Glaucoma*. 2016;25(2):155-161.
 191. Hueber A, Roters S, Jordan JF, Konen W. Retrospective analysis of the success and safety of Gold Micro Shunt Implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):35.
 192. Rękas M, Pawlik B, Grala B, Kozłowski W. Clinical and morphological evaluation of gold micro shunt after unsuccessful surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2013;27(10):1214-1217.
 193. Fili S, Wölfelschneider P, Kohlhaas M. The STARflo glaucoma implant: preliminary 12 months results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(4):773-781.
 194. Cseke I, Vámosi P, Bausz M. Starflo glaucoma implant: early experience in Hungary. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):14-17.
 195. Fili S, Janoud L, Vastardis I, Wölfelschneider P, Kohlhaas M. The STARflo™ glaucoma implant: a single-centre experience at 24 months. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(12):2699-2706.
 196. Tseng VL, Yu F, Lum F, Coleman AL. Risk of fractures following cataract surgery in medicare beneficiaries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;308(5):493-501.
 197. Stein JD, Niziol LM, Musch DC, et al. Longitudinal trends in resource use in an incident cohort of open-angle glaucoma patients: Resource use in open-angle

- glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):452-459.e2.
198. Alaghband P, Beltran-Agulló L, Galvis EA, Overby DR, Lim KS. Effect of phacoemulsification on facility of outflow. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1520-1526.
 199. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*. 2006;15(6):494-498.
 200. Shrivastava A, Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):118-122.
 201. Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1221-1227.
 202. Åström S, Stenlund H, Lindén C. Intraocular pressure changes over 21 years - a longitudinal age-cohort study in northern Sweden. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(5):417-420.
 203. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826-1831.
 204. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(3):217-225.
 205. Jiang Y, Chang DS, Zhu H, et al. Longitudinal changes of angle configuration in primary angle-closure suspects: the Zhongshan Angle-Closure Prevention Trial. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1699-1705.
 206. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389-1397.
 207. Javanbakht M, Azuara-Blanco A, Burr JM, et al. Early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle closure glaucoma: an economic evaluation based on data from the EAGLE trial. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013254.
 208. Tham CCY, Kwong YYY, Leung DY, et al. Phacoemulsification versus combined phacotrabeculectomy in medically controlled chronic angle closure glaucoma with cataract. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2167-2173.e2.
 209. Tham CCY, Kwong YYY, Baig N, Leung DY, Li FCH, Lam DSC. Phacoemulsification versus trabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle-closure glaucoma without cataract. *Ophthalmology*. 2013;120(1):62-67.
 210. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1902-1913.
 211. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship

- between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(11):1946-1955.
212. Vizzeri G, Weinreb RN. Cataract surgery and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(1):20-24.
 213. Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, Malvankar-Mehta M, Hutnik CML. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients With Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data. *J Glaucoma*. 2017;26(6):511-522.
 214. Slabaugh MA, Bojikian KD, Moore DB, Chen PP. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):26-31.
 215. Thomas R, Walland M, Thomas A, Mengersen K. Lowering of intraocular pressure after phacoemulsification in primary open-angle and angle-closure glaucoma: A Bayesian analysis. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2016;5(1):79-84.
 216. Johnson DH, Matsumoto Y. Schlemm's canal becomes smaller after successful filtration surgery. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000;118(9):1251-1256.
 217. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Phacoemulsification in eyes with functioning filtering blebs: A prospective study. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2248-2255.
 218. Sałaga-Pylak M, Kowal M, Zarnowski T. Deterioration of filtering bleb morphology and function after phacoemulsification. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):17.
 219. Husain R, Liang S, Foster PJ, et al. Cataract surgery after trabeculectomy: the effect on trabeculectomy function. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2012;130(2):165-170.
 220. Nguyen DQ, Niyadurupola N, Tapp RJ, O'Connell R a, Coote M a, Crowston JG. Effect of phacoemulsification on trabeculectomy function. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;(October 2013):1-18.
 221. Longo A, Uva MG, Reibaldi A, Avitabile T, Reibaldi M. Long-term effect of phacoemulsification on trabeculectomy function. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1347-1352.
 222. Sharma TK, Arora S, Corridan PG. Phacoemulsification in patients with previous trabeculectomy: Role of 5-fluorouracil. *Eye*. 2007;21(6):780-783.
 223. Anbar M, Ammar H. Effect of different incision sites of phacoemulsification on trabeculectomy bleb function: prospective case-control study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):103.
 224. Liaska A, Papaconstantinou D, Georgalas I, Koutsandrea C, Theodosiadis P, Chatzistefanou K. Phaco-trabeculectomy in controlled, advanced, open-angle glaucoma and cataract: parallel, randomized clinical study of efficacy and safety. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(4):226-235.
 225. Zhang ML, Hirunyachote P, Jampel H. Combined surgery versus cataract surgery alone for eyes with cataract and glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7(7).

226. Dhalla K, Cousens S, Murdoch IE. Phacoemulsification compared with phacotrabeculectomy surgery: a within-person observational cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1628-1632.
227. Lochhead J, Casson RJ, Salmon JF. Long term effect on intraocular pressure of phacotrabeculectomy compared to trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):850-852.
228. Casson RJ, Salmon JF. Combined surgery in the treatment of patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1854-1863.
229. Castejón MA, Teus MA, Bolivar G, Paz-Moreno-Arrones J, Castaño B. Outcomes of Trabeculectomy and Phacotrabeculectomy With Collagen Matrix Implant (Ologen) and Low-dose Mitomycin C: 2-Year Follow-up. *J Glaucoma*. 2018;27(1):50-54.
230. Mercieca K, Shevade B, Anand N. Outcomes of combined phacoemulsification and deep sclerectomy: a 10-year UK single-centre study. *Eye (Lond)*. 2015;29(11):1495-1503.
231. Funnell CL, Clowes M, Anand N. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin C: phacoemulsification-trabeculectomy compared to phacoemulsification-deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):694-698.
232. Bilgin G, Karakurt A, Saricaoglu MS. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(3):146-150.
233. Jiang N, Zhao G, Lin J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of combined surgery in the management of eyes with coexisting cataract and open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):279-286.
234. Kaplowitz K, Bussell II, Honkanen R, Schuman JS, Loewen NA. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):594-600.
235. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183142.
236. Rabin RL, Rabin AR, Zhang AD, Burney EN, Rhee DJ. Co-management of cataract and glaucoma in the era of minimally invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(1):88-95.
237. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982;89(6):531-590.
238. Lwigale PY. Corneal Development: Different Cells from a Common Progenitor. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:43-59.
239. Stiemke MM, McCartney MD, Cantu-Crouch D, Edelhauser HF. Maturation of the corneal endothelial tight junction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(10):2757-2765.

240. Roy O, Leclerc VB, Bourget J-M, Thériault M, Proulx S. Understanding the process of corneal endothelial morphological change in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):1228-1237.
241. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-598.
242. Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 3)(Pt 3):389-424.
243. Srinivas SP. Dynamic regulation of barrier integrity of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci*. 2010;87(4):E239-54.
244. Srinivas SP. Cell signaling in regulation of the barrier integrity of the corneal endothelium. *Exp Eye Res*. 2012;95(1):8-15.
245. Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):69-94.
246. Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump. *Exp Eye Res*. 2012;95(1):2-7.
247. Fischbarg J, Maurice DM. An update on corneal hydration control. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):537-541.
248. Thiagarajah JR, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem*. 2002;277(21):19139-19144.
249. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(3):312-322.
250. Ko MK, Park WK, Lee JH, Chi JG. A histomorphometric study of corneal endothelial cells in normal human fetuses. *Exp Eye Res*. 2001;72(4):403-409.
251. Stefansson A, Müller O, Sundmacher R. Non-contact specular microscopy of the normal corneal endothelium. A statistical evaluation of morphometric parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(4):200-205.
252. Arıcı C, Arslan OS, Dikkaya F. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Turkish eyes. *J Ophthalmol*. 2014;2014:852624.
253. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(1):1-29.
254. Joyce NC, Meklir B, Neufeld AH. In vitro pharmacologic separation of corneal endothelial migration and spreading responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1816-1826.
255. Schilling-Schön A, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. The role of endogenous growth factors to support corneal endothelial migration after wounding in vitro. *Exp Eye Res*. 2000;71(6):583-589.
256. Ljubimov A V., Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49(310):17-45.

257. Van den Bogerd B, Dhubhghaill SN, Koppen C, Tassignon MJ, Zakaria N. A review of the evidence for in vivo corneal endothelial regeneration. *Surv Ophthalmol*. 2017;3.
258. Meekins LC, Rosado-Adames N, Maddala R, Zhao JJ, Rao P V., Afshari NA. Corneal Endothelial Cell Migration and Proliferation Enhanced by Rho Kinase (ROCK) Inhibitors in In Vitro and In Vivo Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6731-6738.
259. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22(8):1079-1084.
260. Bourne RRA, Minassian DC, Dart JKG, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004;111(4):679-685.
261. Ho JW, Afshari NA. Advances in cataract surgery: preserving the corneal endothelium. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(1):22-27.
262. Cameron MD, Poyer JF, Aust SD. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(3):463-470.
263. de Juan-Marcos L, Cabrillo-Estévez L, Escudero-Domínguez FA, Sánchez-Jara A, Hernández-Galilea E. [Morphometric changes of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):439-444.
264. Bozkurt B, Güzel H, Kariş Ü, Gedik Ş, Okudan S. Characteristics of the Anterior Segment Biometry and Corneal Endothelium in Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome and Senile Cataract. *Turkish J Ophthalmol*. 2015;45(5):188-192.
265. Terracciano L, Cennamo M, Favuzza E, Julia L, Caporossi O, Mencucci R. An in vivo confocal microscopy study of corneal changes in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*. October 2018:1120672118803850.
266. Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(11):1982-1992.
267. Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003;31(6):492-495.
268. Verma S, Nongpiur ME, Husain R, et al. Characteristics of the Corneal Endothelium Across the Primary Angle Closure Disease Spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(11):4525-4530.
269. Janson BJ, Alward WL, Kwon YH, et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):500-506.
270. Korey M, Gieser D, Kass MA, Waltman SR, Gordon M, Becker B. Central corneal endothelial cell density and central corneal thickness in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(5):610-616.
271. Lehto I, Ruusuvaara P, Setälä K. Corneal endothelium in pigmentary glaucoma

- and pigment dispersion syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1990;68(6):703-709.
272. Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson C V., Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: A double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology.* 2001;108(2):264-271.
 273. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea.* 2006;25(9):1046-1052.
 274. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1998;116(8):1003-1010.
 275. Lázaro García C, Castillo Gómez A, García Feijóo J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. [Study of the corneal endothelium after glaucoma surgery]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75(2):75-80.
 276. Soro-Martínez MI, Villegas-Pérez MP, Sobrado-Calvo P, Ruiz-Gómez JM, Miralles de Imperial Mora-Figueroa J. Corneal endothelial cell loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(2):249-256.
 277. Moschos MM, Panos GD, Lavaris A, Droutsas K, Gatzoufas Z. Trabeculectomy with or without Anterior Chamber Maintainer: A Study on Intraocular Pressure, Endothelial Cells, and Central Corneal Thickness. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):748-750.
 278. Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(1):80-82.
 279. Pakravan M, Esfandiari H, Yazdani S, et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy: subtenon injection versus soaked sponges: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1275-1280.
 280. Dreyer EB, Chaturvedi N, Zurakowski D. Effect of mitomycin C and fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1995;113(5):578-580.
 281. Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma.* 2007;16(3):324-328.
 282. Nassiri N, Nassiri N, Rahnavardi M, Rahmani L. A comparison of corneal endothelial cell changes after 1-site and 2-site phacotrabeculectomy. *Cornea.* 2008;27(8):889-894.
 283. Buys YM, Chipman ML, Zack B, Rootman DS, Slomovic AR, Trope GE. Prospective randomized comparison of one- versus two-site Phacotrabeculectomy two-year results. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1130-1133.e1.
 284. Hau S, Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(2):131-136.

285. Casas-Llera P, Arnalich-Montiel F, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. Descemet membranotomy to treat pre-descemet haematoma after deep sclerectomy and anterior segment-OCT related findings: A presentation of two clinical cases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(1):44-48.
286. Koo EB, Hou J, Han Y, Keenan JD, Stamper RL, Jeng BH. Effect of glaucoma tube shunt parameters on cornea endothelial cells in patients with Ahmed valve implants. *Cornea*. 2015;34(1):37-41.
287. Tan AN, Webers CAB, Berendschot TTJM, et al. Corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma drainage device implantation in the anterior chamber. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(1):91-96.
288. Kim KN, Lee SB, Lee YH, Lee JJ, Lim H Bin, Kim C-S. Changes in corneal endothelial cell density and the cumulative risk of corneal decompensation after Ahmed glaucoma valve implantation. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):933-938.
289. Omatsu S, Hirooka K, Nitta E, Ukegawa K. Changes in corneal endothelial cells after trabeculectomy and EX-PRESS shunt: 2-year follow-up. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):243.
290. Casini G, Loiudice P, Pellegrini M, et al. Trabeculectomy Versus EX-PRESS Shunt Versus Ahmed Valve Implant: Short-term Effects on Corneal Endothelial Cells. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1185-1190.e1.
291. Fea AM, Consolandi G, Pignata G, et al. A Comparison of Endothelial Cell Loss in Combined Cataract and MIGS (Hydrus) Procedure to Phacoemulsification Alone: 6-Month Results. *J Ophthalmol*. 2015;2015(6):769289.
292. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, et al. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(10):1250-1255.
293. Susanna R, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J*. 2009;3:59-64.
294. Langenegger SJ, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3338-3344.
295. Papp A, Kis K, Németh J. Conversion Formulas between Automated-Perimetry Indexes as Measured by Two Different Types of Instrument. *Ophthalmologica*. 2001;215(2):87-90.
296. King AJW, Taguri A, Wadood AC, Azuara-Blanco A. Comparison of two fast strategies, SITA Fast and TOP, for the assessment of visual fields in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(6):481-487.
297. Méndez Hernández C, García-Feijoo J. Perimetria Octopus. In: Sociedad Española de Oftalmología, ed. *Diagnóstico y Tratamiento Del Glaucoma de Ángulo Abierto*. Sociedad Española de Oftalmología; 2013:193-212.
298. Anton Lopez A, Aya. Detección de progresión con el campímetro Humphrey. In:

- Moreno Montañes J, ed. *Guía Práctica de Progresión En Glaucoma*. 1st ed. Navarra: Ediciones Universidad de Navarra; 2014:1-132.
299. Arriola-Villalobos P, Almendral-Gómez J, Garzón N, et al. Agreement and clinical comparison between a new swept-source optical coherence tomography-based optical biometer and an optical low-coherence reflectometry biometer. *Eye (Lond)*. 2017;31(3):437-442.
 300. Bonnell LN, SooHoo JR, Seibold LK, et al. One-day postoperative intraocular pressure spikes after phacoemulsification cataract surgery in patients taking tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(12):1753-1758.
 301. Shaarawy T, Sherwood M, Grehn F, eds. *Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials*. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2009.
 302. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):569-573.
 303. Barraquer RI, Pinilla Cortés L, Allende MJ, et al. Validation of the Nuclear Cataract Grading System BCN 10. *Ophthalmic Res*. 2017;57(4):247-251.
 304. Grzybowski A, Kanclerz P. Early postoperative intraocular pressure elevation following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(1):56-62.
 305. ElMallah MK, Seibold LK, Kahook MY, et al. 12-Month Retrospective Comparison of Kahook Dual Blade Excisional Goniotomy with IStent Trabecular Bypass Device Implantation in Glaucomatous Eyes at the Time of Cataract Surgery. *Adv Ther*. 2019;36(9):2515-2527.
 306. Le C, Kazaryan S, Hubbell M, Zurakowski D, Ayyala RS. Surgical Outcomes of Phacoemulsification Followed by iStent Implantation Versus Goniotomy With the Kahook Dual Blade in Patients With Mild Primary Open-angle Glaucoma With a Minimum of 12-Month Follow-up. *J Glaucoma*. 2019;28(5):411-414.
 307. Dorairaj SK, Kahook MY, Williamson BK, Seibold LK, ElMallah MK, Singh IP. A multicenter retrospective comparison of goniotomy versus trabecular bypass device implantation in glaucoma patients undergoing cataract extraction. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:791-797.
 308. Hirabayashi MT, King JT, Lee D, An JA. Outcome of phacoemulsification combined with excisional goniotomy using the Kahook Dual Blade in severe glaucoma patients at 6 months. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:715-721.
 309. Tojo N, Abe S, Hayashi A. Factors That Influence of Trabectome Surgery for Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2017;26(9):835-844.
 310. Loewen RT, Roy P, Parikh HA, Dang Y, Schuman JS, Loewen NA. Impact of a Glaucoma Severity Index on Results of Trabectome Surgery: Larger Pressure Reduction in More Severe Glaucoma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151926.
 311. Dorairaj SK, Seibold LK, Radcliffe NM, et al. 12-Month Outcomes of Goniotomy Performed Using the Kahook Dual Blade Combined with Cataract Surgery in Eyes with Medically Treated Glaucoma. *Adv Ther*. 2018;35(9):1460-1469.

312. Ferreira TB, Hoffer KJ, Ribeiro F, Ribeiro P, O'Neill JG. Ocular biometric measurements in cataract surgery candidates in Portugal. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184837.
313. Berdahl JP, Gallardo MJ, ElMallah MK, et al. Six-Month Outcomes of Goniotomy Performed with the Kahook Dual Blade as a Stand-Alone Glaucoma Procedure. *Adv Ther*. 2018;35(11):2093-2102.
314. Kornmann HL, Fellman RL, Feuer WJ, et al. Early Results of Goniotomy with the Kahook Dual Blade, a Novel Device for the Treatment of Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;Volume 13:2369-2376.
315. Roberts C, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7203):185.
316. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO, Ocular Hypertension Treatment Study Group (OHTS). Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(6):997-1008.
317. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10180):1505-1516.
318. Ahmed SF, Bhatt A, Schmutz M, Mosaed S. Trabectome outcomes across the spectrum of glaucoma disease severity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1703-1710.
319. Clement CI, Howes F, Ioannidis AS, Shiu M, Manning D. One-year outcomes following implantation of second-generation trabecular micro-bypass stents in conjunction with cataract surgery for various types of glaucoma or ocular hypertension: multicenter, multi-surgeon study. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:491-499.
320. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367-408.
321. Kato Y, Nakakura S, Asaoka R, et al. Cataract surgery causes biomechanical alterations to the eye detectable by Corvis ST tonometry. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171941.
322. Hirasawa K, Nakakura S, Nakao Y, et al. Changes in Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure Following Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:26-35.
323. Fernández-Barrientos Y, García-Feijoó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3327-3332.
324. Jozic L, Magner J, Funk J, Töteteberg-Harms M. Success of combined cataract extraction plus excimer laser trabeculotomy exceeds that of combined ab

- interno trabeculectomy with the trabectome or cataract extraction alone. *Int Ophthalmol*. 2019;9.
325. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them! *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(1):25-27.
 326. Salinas L, Chaudhary A, Berdahl JP, et al. Goniotomy Using the Kahook Dual Blade in Severe and Refractory Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27(10):849-855.
 327. Dorairaj S, Tam MD, Balasubramani GK. Twelve-month outcomes of excisional goniotomy using the Kahook Dual Blade® in eyes with angle-closure glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1779-1785.
 328. Lee D, King J, Thomsen S, Hirabayashi M, An J. Comparison Of Surgical Outcomes Between Excisional Goniotomy Using The Kahook Dual Blade And iStent Trabecular Micro-Bypass Stent In Combination With Phacoemulsification. *Clin Ophthalmol*. 2019;Volume 13:2097-2102.
 329. Hirabayashi MT, Lee D, King JT, Thomsen S, An JA. Comparison Of Surgical Outcomes Of 360° Circumferential Trabeculotomy Versus Sectoral Excisional Goniotomy With The Kahook Dual Blade At 6 Months. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2017-2024.
 330. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE, iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(8):1339-1345.
 331. Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, et al. Risk assessment of sudden visual loss following non-penetrating deep sclerectomy in severe and end-stage glaucoma. *Eye (Lond)*. 2019;33(6):902-909.
 332. Dorairaj S, Tam MD. Kahook Dual Blade Excisional Goniotomy and Goniosynechialysis Combined With Phacoemulsification for Angle-closure Glaucoma: 6-Month Results. *J Glaucoma*. 2019;28(7):643-646.
 333. Senthil S, Chinta S, Rao HL, et al. Comparison of Cataract Surgery Alone Versus Cataract Surgery Combined With Trabeculectomy in the Management of Phacomorphic Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(3):e209-13.
 334. Pérez Bartolomé F, Rodrigues IA, Goyal S, et al. Phacoemulsification plus endoscopic cyclophotocoagulation versus phacoemulsification alone in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(2):168-174.
 335. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Cataract extraction in the collaborative initial glaucoma treatment study: incidence, risk factors, and the effect of cataract progression and extraction on clinical and quality-of-life outcomes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006;124(12):1694-1700.
 336. Lee K-M, Kwon H-G, Joo C-K. Microcoaxial cataract surgery outcomes: comparison of 1.8 mm system and 2.2 mm system. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(5):874-880.
 337. Miller VJ, Young CEC, SooHoo JR, et al. Efficacy of Goniotomy With Kahook Dual Blade in Patients With Uveitis-associated Ocular Hypertension. *J Glaucoma*.

2019;28(8):744-748.

338. Nie L, Pan W, Fang A, et al. Combined Phacoemulsification and Goniosynechialysis under an Endoscope for Chronic Primary Angle-Closure Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2018;2018:8160184.
339. Ianchulev T, Lane S, Masis M, et al. Corneal Endothelial Cell Density and Morphology After Phacoemulsification in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma and Cataracts: 2-Year Results of a Randomized Multicenter Trial. *Cornea*. 2019;38(3):325-331.
340. Arimura S, Miyake S, Iwasaki K, et al. Randomised Clinical Trial for Postoperative Complications after Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy with 2-Year Follow-Up. *Sci Rep*. 2018;8(1):16168.
341. Hirooka K, Nitta E, Ukegawa K, Sato S, Kiuchi Y. Effect of trabeculectomy on corneal endothelial cell loss. *Br J Ophthalmol*. 2019;3000:1-5.
342. Figus M, Posarelli C, Passani A, et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: Ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):828-837.
343. García-Feijoo J, Höh H, Uzunov R, Dickerson JE. Supraciliary Microstent in Refractory Open-Angle Glaucoma: Two-Year Outcomes from the DUETTE Trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(7):538-542.
344. Reiss G, Clifford B, Vold S, et al. Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: Five-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:219-225.
345. Lass JH, Benetz BA, He J, et al. Corneal Endothelial Cell Loss and Morphometric Changes 5 Years after Phacoemulsification with or without CyPass Micro-Stent. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:211-218.
346. Kasahara M, Shoji N, Matsumura K. The Influence of Trabectome Surgery on Corneal Endothelial Cells. *J Glaucoma*. 2019;28(2):150-153.
347. Sieck EG, Capitena Young CE, Epstein RS, et al. Refractive outcomes among glaucoma patients undergoing phacoemulsification cataract extraction with and without Kahook Dual Blade goniotomy. *Eye Vis (London, England)*. 2019;6(2):28.
348. Laspas P, Leichsenring V, Hoffmann E, Preussner R, Wahl J, Pfeiffer N. Suture Removal After Trabeculectomy With Fornix-based Conjunctival Flap Leads to Faster Visual Recovery but Not Reduced Astigmatism. *J Glaucoma*. 2019;28(5):392-397.
349. Scott RA, Ferguson TJ, Stephens JD, Berdahl JP. Refractive outcomes after trabecular microbypass stent with cataract extraction in open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1331-1340.
350. Luebke J, Boehringer D, Neuburger M, et al. Refractive and visual outcomes after combined cataract and trabectome surgery: a report on the possible influences of combining cataract and trabectome surgery on refractive and visual outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(3):419-423.
351. Tanito M, Matsuzaki Y, Ikeda Y, Fujihara E. Comparison of surgically induced

- astigmatism following different glaucoma operations. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:2113-2120.
352. Hirabayashi MT, McDaniel LM, An JA. Reversal of Toric Intraocular Lens-corrected Corneal Astigmatism after Kahook Dual Blade Goniotomy. *J Curr glaucoma Pract*. 2019;13(1):42-44.
 353. Chauhan BC, Vianna JR, Sharpe GP, et al. Differential Effects of Aging in the Macular Retinal Layers, Neuroretinal Rim, and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer. *Ophthalmology*. September 2019:1-9.
 354. Hammel N, Belghith A, Weinreb RN, Medeiros FA, Mendoza N, Zangwill LM. Comparing the Rates of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Loss in Healthy Eyes and in Glaucoma Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:38-50.
 355. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):569-573.
 356. Salimi A, Lapointe J, Harasymowycz P. One-Year Outcomes of Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents (iStent Inject) Implantation with Cataract Surgery in Different Glaucoma Subtypes and Severities. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(4):563-575.
 357. Gallardo MJ, Supnet RA. Three-year outcomes of combined trabecular micro-bypass and phacoemulsification in a predominantly Hispanic population with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:869-879.
 358. Kiessling D, Christ H, Gietzelt C, et al. Impact of ab-interno trabeculectomy on Bruch's membrane opening-based morphometry of the optic nerve head for glaucoma progression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(2):339-347.
 359. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillamet A, et al. Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:255-262.
 360. Rao HL, Jonnadula GB, Addepalli UK, Senthil S, Garudadri CS. Effect of cataract extraction on visual field index in glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(2):164-168.
 361. Chung HJ, Choi JH, Lee Y-C, Kim S-Y. Effect of Cataract Opacity Type and Glaucoma Severity on Visual Field Index. *Optom Vis Sci*. 2016;93(6):575-578.
 362. Chen PP, Budenz DL. The effects of cataract extraction on the visual field of eyes with chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(3):325-333.
 363. Carrillo MM, Artes PH, Nicolela MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Effect of cataract extraction on the visual fields of patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2005;123(7):929-932.
 364. Lee J-W, Morales E, Yu F, et al. Effect of Cataract Extraction on the Visual Field Decay Rate in Patients With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1296.
 365. Kim JH, Rabiolo A, Morales E, et al. Cataract Surgery and Rate of Visual Field

- Progression in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;201:19-30.
366. Kuusniemi A-M, Nina L, Pasi A, Mira K, Mika H. Ab Interno Trabeculotomy. *J Glaucoma*. 2019;0000000000:1.
 367. Elhusseiny AM, El Sayed YM, El Sheikh RH, Gawdat GI, Elhilali HM. Circumferential Schlemm's Canal Surgery in Adult and Pediatric Glaucoma. *Curr Eye Res*. 2019;44(12):1281-1290.
 368. Neustein RF, Beck AD. Circumferential Trabeculotomy Versus Conventional Angle Surgery: Comparing Long-term Surgical Success and Clinical Outcomes in Children With Primary Congenital Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:17-24.
 369. Teixeira F, Sousa DC, Leal I, Barata A, Neves CM, Pinto LA. Automated gonioscopy photography for iridocorneal angle grading. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):112-118.
 370. Baskaran M, Perera SA, Nongpiur ME, et al. Angle Assessment by EyeCam, Gonioscopy, and Gonioscopy. *J Glaucoma*. 2012;21(7):493-497.
 371. Nazarali SA, Damji KF. Ab interno trabeculectomy with Trabectome: outcomes in African American versus Caucasian patients. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(4):361-364.
 372. Hooshmand J, Rothschild P, Allen P, Kerr NM, Vote BJ, Toh T. Minimally invasive glaucoma surgery: Comparison of iStent with iStent inject in primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2019;47(7):898-903.
 373. Avar M, Jordan JF, Neuburger M, et al. Long-term follow-up of intraocular pressure and pressure-lowering medication in patients after ab-interno trabeculectomy with the Trabectome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(5):997-1003.
 374. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE, US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459-467.
 375. Akil H, Chopra V, Huang AS, Swamy R, Francis BA. Short-Term Clinical Results of Ab Interno Trabeculotomy Using the Trabectome with or without Cataract Surgery for Open-Angle Glaucoma Patients of High Intraocular Pressure. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8248710.
 376. Pong J, Lai J. Effect on corneal endothelial cell count of traumatic microhyphaema and hyphaema. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):559-561.
 377. Shue A, Levine RM, Gallousis GM, Teng CC. Cyclodialysis Cleft Associated with Kahook Dual Blade Goniotomy. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13(2):74-76.
 378. Arnljots TS, Economou MA. Reversible Cystoid Macular Edema Following Uneventful Microinvasive Kahook Dual Blade Goniotomy in a Pseudophakic Patient: A Case Report. *J Glaucoma*. 2018;27(7):e128-e130.
 379. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(1):26-32.

380. Han J V., Patel D V., Squirrell D, McGhee CNJ. Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(3):346-356.
381. Yüksel N, Doğu B, Karabaş VL, Çağlar Y. Foveal thickness after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, or primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1953-1957.
382. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. 2016;123(2):316-323.
383. Wendel C, Zakrzewski H, Carleton B, Etminan M, Mikelberg FS. Association of Postoperative Topical Prostaglandin Analog or Beta-Blocker Use and Incidence of Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *J Glaucoma*. 2018;27(5):402-406.
384. Razeghinejad MR. The Effect of Latanaprost on Intraocular Inflammation and Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):181-188.
385. Fakhraie G, Mirghorbani M, Katz LJ, et al. Cystoid macular edema with prostaglandin analogue use after uneventful cataract surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(10):1436-1445.
386. Schaub F, Adler W, Koenig MC, et al. Combined Ab Interno Glaucoma Surgery Does not Increase the Risk of Pseudophakic Cystoid Macular Edema in Uncomplicated Eyes. *J Glaucoma*. 2017;26(3):227-232.
387. Tanito M, Sano I, Ikeda Y, Fujihara E. Short-term results of microhook ab interno trabeculotomy, a novel minimally invasive glaucoma surgery in Japanese eyes: initial case series. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):e354-e360.
388. Parikh HA, Loewen RT, Roy P, Schuman JS, Lathrop KL, Loewen NA. Differential Canalograms Detect Outflow Changes from Trabecular Micro-Bypass Stents and Ab Interno Trabeculectomy. *Sci Rep*. 2016;6(November):34705.
389. Esfandiari H, Taubenslag K, Shah P, et al. Two-year data comparison of ab interno trabeculectomy and trabecular bypass stenting using exact matching. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(5):608-614.
390. Khan M, Saheb H, Neelakantan A, et al. Efficacy and safety of combined cataract surgery with 2 trabecular microbypass stents versus ab interno trabeculotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(8):1716-1724.
391. Kurji K, Rudnisky CJ, Rayat JS, et al. Phaco-trabectome versus phaco-iStent in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(1):99-106.
392. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012743.
393. Hu K, Gazzard G, Bunce C, Wormald R. Ab interno trabecular bypass surgery with Trabectome for open angle glaucoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;2017(8):CD011693.
394. Wang SY, Singh K, Stein JD, Chang RT. Ocular Antihypertensive Medication Use After iStent Implantation Concurrent With Cataract Surgery vs Cataract Surgery Alone in a Large US Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol*.

- 2019;137(1):21-27.
395. Samuelson TW, Sarkisian SR, Lubeck DM, et al. Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2019;126(6):811-821.
 396. Ahmed IK, Fea A, Au L, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology*. 2020;127(1):52-61.
 397. Dang Y, Wang C, Shah P, et al. Outflow enhancement by three different ab interno trabeculectomy procedures in a porcine anterior segment model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(7):1305-1312.
 398. Jampel HD, Chon BH, Stamper R, et al. Effectiveness of intraocular pressure-lowering medication determined by washout. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):390-395.
 399. Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ*. 1994;309(6957):780.
 400. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826-1831.

Esta tesis fue terminada de escribir en un tiempo extraordinario para la humanidad. En el año 2020, nos ha tocado vivir una situación que ni remotamente imaginamos. Ojalá haya servido esta etapa de nuestras vidas para ser resilientes y mejorar, aunque sea en nuestra esfera más cercana. Dedicado a todas aquellas personas que han perdido una parte de sí mismos durante la pandemia de la COVID-19